

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 361**

51 Int. Cl.:

A61K 31/712 (2006.01)

A61K 31/713 (2006.01)

C12N 15/113 (2010.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2009 E 09795436 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2384197**

54 Título: **Utilización de oligómeros de ANB antisentido de ApoB para el tratamiento de síndromes coronarios agudos**

30 Prioridad:

31.12.2008 US 141848 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

31.05.2016

73 Titular/es:

**ROCHE INNOVATION CENTER COPENHAGEN
A/S (100.0%)
Fremtidsvej 3
2970 Hørsholm, DK**

72 Inventor/es:

**BAGGER, YU y
STRAARUP, ELLEN MARIE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 572 361 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Utilización de oligómeros de ANB antisentido de ApoB para el tratamiento de síndromes coronarios agudos

5 **CAMPO TÉCNICO**

La invención proporciona nuevas formulaciones y métodos para tratar o prevenir los síndromes coronarios agudos. Las formulaciones y métodos utilizan un compuesto apolipoproteína B antisentido que comprende residuos de ANB.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

El control y tratamiento del infarto de miocardio ha cambiado drásticamente desde la primera mitad del siglo veinte, progresando desde una era de reposo y observación en cama, a un énfasis en la tecnología, incluyendo la monitorización hemodinámica y los catéteres con balón, a un enfoque crecientemente centrado en la terapia trombolítica (Antman y Braunwald, "Acute Myocardial Infarction", en: Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, 61 edition, vol. 2, Braunwald et al., eds, 2001, W.B. Saunders Company, Philadelphia). Los enfoques terapéuticos al tratamiento de las enfermedades cardiovasculares han evolucionado enormemente en los últimos 100 años, acompañados de una mejor comprensión de la patología subyacente.

Prácticamente la totalidad de los infartos de miocardio resultan de la aterosclerosis coronaria, generalmente con trombosis coronaria superpuesta. Las placas de acumulación lenta pueden ser asintomáticas debido al desarrollo de vasos colaterales. Sin embargo, las placas ateroscleróticas, especialmente las ricas en lípidos, tienden a las roturas abruptas de la placa. La ruptura de la placa y lesión endotelial asociada provocan la liberación de mediadores tales como el tromboxano A₂, la serotonina, la adenosina difosfato, la trombina, el factor activador de plaquetas, el factor tisular y radicales libres derivados del oxígeno. Estos mediadores fomentan la agregación plaquetaria y la obstrucción mecánica, conduciendo con frecuencia a la formación de trombos que interfieren con el flujo sanguíneo y el suministro de oxígeno. Las interferencias persistentes y severas del suministro miocárdico de oxígeno pueden conducir al infarto agudo de miocardio (ver Rioufol et al., Circulation 106:804, 2002; Timmis, Heart 89:1268-72, 2003).

El eje principal de la farmacoterapia aterosclerótica ha sido la terapia crónica para prevenir o enlentecer el desarrollo de las placas ateroscleróticas, principalmente centrándose en la reducción del LDL o "colesterol malo" como criterio de valoración terapéutica. La terapia de estatinas, por ejemplo, ha contribuido en gran medida a una salud cardiovascular mejorada; sin embargo, los efectos adversos, tales como la rhabdmiolisis, siguen siendo un impedimento. Además, las estatinas ayudan poco en una situación aguda, por ejemplo para reducir las placas ateroscleróticas inestables y vulnerables durante un episodio isquémico. El tratamiento agudo se ha basado en gran medida en la trombolisis (tal como tPA) y la intervención quirúrgica, tal como la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) y el injerto de derivación arterial coronaria (IDAC). (Schwartz Gregory G. et al., Journal of the American Medical Association 285:1711-1718, 2001, evalúan los efectos de la atorvastatina sobre los sucesos isquémicos recurrentes tempranos en los síndromes coronarios agudos.

- aunque los trombolíticos proporcionan alivio al reducir o eliminar un trombo oclusivo, no alteran la patología subyacente. Algunas intervenciones tales como la ACTP comportan sus propios riesgos y con frecuencia resultan inadecuados para los pacientes en condiciones agudas. Por lo tanto, las terapias farmacológicas actuales ayudan poco a los pacientes una vez se presenta una placa inestable como riesgo (ver Newton y Krause, Atherosclerosis S3:31-38, 2002).

Los agentes de ARNip para la modulación de ApoB se han descrito en el documento nº WO 2006/036916.

Sin embargo, a pesar de la comprensión mejorada de la fisiopatología del infarto de miocardio y los avances en la farmacoterapia aterosclerótica, todavía se desean modalidades de tratamiento seguro y eficaz que presenten un inicio de acción rápido que permita el tratamiento en la fase aguda y que no presenten efectos secundarios graves al utilizarse para el tratamiento a largo plazo.

55 **DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN**

La invención proporciona una nueva utilización de oligonucleótidos antisentido con diana en apolipoproteína B que comprende el motivo de secuencia de SEC ID nº 4. Los inventores han encontrado nuevas características hasta el momento no observadas de oligonucleótidos antisentido anti-apoB que comprenden ANB, con características que permitan nuevos usos de dichos oligonucleótidos antisentido anti-apoB que comprenden el motivo de secuencia de SEC ID nº 4. La presente invención se basa en el descubrimiento de que dichas moléculas son capaces de proporcionar un rápido inicio de acción y de alcanzar un estadio estable de efecto en un tiempo corto después del inicio del tratamiento, proporcionando de esta manera ventajas significativas respecto a las terapias actuales para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos.

65

5 La invención proporciona un compuesto oligomérico (oligómero) que consiste de un total de 12 a 16 nucleobases, en el que la secuencia de nucleobases de dicho compuesto se encuentra presente en el gen de la apolipoproteína B humana o transcrito génico, en el que dicho compuesto comprende por lo menos 2 o por lo menos 3 análogos de nucleótido, en el que el compuesto está destinado al tratamiento del síndrome coronario agudo, en el que el oligonucleótido comprende el motivo de secuencia de SEC ID nº 4.

10 La invención proporciona un conjugado que comprende el compuesto según la invención y por lo menos una fracción no nucleótida o no polinucleótida unida covalentemente a dicho compuesto, en el que el conjugado está destinado al tratamiento del síndrome coronario agudo.

15 La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o un conjugado según la invención y un diluyente, portador, sal o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

20 La invención proporciona un compuesto o un conjugado según la invención para la utilización como medicamento para el tratamiento del síndrome coronario agudo.

25 La invención proporciona la utilización de un compuesto o un conjugado según la invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de niveles anormales de Apo-B100 o una enfermedad o condición correlacionada con los mismos, en el que la enfermedad o la condición es una condición relacionada con el síndrome coronario agudo.

30 La invención proporciona un medicamento que comprende el compuesto según la invención o el conjugado según la invención, para el tratamiento de los niveles anormales de Apo-B100 o una enfermedad o condición correlacionada con los mismos, tal como la aterosclerosis, la hipercolesterolemia o la hiperlipemia, en la que la condición es el síndrome coronario agudo.

35 La invención proporciona un método para la regulación negativa de la apolipoproteína B, comprendiendo el método la etapa de administrar una composición farmacéutica o conjugado o medicamento según la invención en un sujeto, tal como un sujeto que sufre de una condición médica seleccionada de entre el grupo que consiste de: aterosclerosis, hipercolesterolemia o hiperlipemia, en el que cualquiera de dichas condiciones ha resultado en un síndrome coronario agudo.

40 La invención proporciona un método para la regulación negativa del ARNm de apolipoproteína B (ApoB) en una célula que expresa dicho ARNm de ApoB, comprendiendo dicho método la etapa de administrar el compuesto de la invención en dicha célula de manera que se regula negativamente dicho ARNm de ApoB, en el que el propósito de la regulación negativa del ARNm de ApoB es tratar un síndrome coronario agudo.

45 La invención proporciona un método para la regulación negativa de la proteína apolipoproteína B (ApoB) en una célula que expresa dicha proteína ApoB, comprendiendo dicho método la etapa de administrar el compuesto de la invención en dicha célula de manera que se regula negativamente dicha proteína ApoB, en el que el propósito de la regulación negativa de la proteína ApoB es tratar un síndrome coronario agudo.

LEYENDAS DE FIGURA:

50 Figura 1: colesterol sérico total medido tras la administración, días 1, 3, 5, 8, 16, 24 y 32 días después de una única inyección de SEC ID nº 26 a dosis de 2,5 o 5 mg/kg o de SEC ID nº 41 a dosis de 5 y 10 mg/kg
 Figura 2: colesterol sérico total y colesterol-HDL expresado en % respecto al control. Se inyectó SEC ID nº 26 una vez a la dosis de 1, 2,5 y 5 mg/kg, y SEC ID nº 41 inyectado una vez a dosis de 1, 2,5, 5 y 10 mg/kg el día 0; se midió el colesterol sérico total y el colesterol-HDL un día después de la inyección. CT=colesterol total; HDL=lipoproteína de alta densidad

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Compuestos oligoméricos

55 La presente invención utiliza compuestos oligoméricos, en particular oligonucleótidos antisentido, para la utilización en la inhibición del funcionamiento de las moléculas de ácidos nucleicos codificantes de apolipoproteína B (tal como Apo-B100 y/o ApoB-48), conduciendo a una reducción del número de proteínas funcionales producidas. La presente invención se basa en la observación de los inventores de que dichas moléculas son capaces de proporcionar un rápido inicio de acción y alcanzar un estado estable del efecto sobre el colesterol total (estado estable en el contexto de la presente invención se define como el tiempo para alcanzar un efecto máximo sobre el colesterol total mediante la utilización de un régimen de administración seleccionado particular; tras alcanzar el efecto máximo, puede obtenerse un efecto estable continuo mediante regímenes de administración continuos del oligómero. La determinación del tamaño de dichas administraciones de mantenimiento es trabajo rutinario para el experto en la materia), en un corto tiempo tras el inicio del tratamiento, proporcionando de esta manera ventajas significativas sobre las terapias existentes para el tratamiento de los trastornos coronarios agudos. La aparición temprana de un

estado estable se valora respecto al tratamiento actual con compuestos tales como estatinas y oligonucleótidos que no incluyen ANB. Además, la presente invención proporciona métodos y formulaciones ajustados para proporcionar un inicio rápido de un efecto de estado estable (en una semana, tal como en 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días después de iniciar el tratamiento) sin proporcionar niveles de compuesto que proporcionarían toxicidad en el hígado o el riñón.

5 Entre los compuestos inhibidores de ApoB100 que resultan útiles en la presente invención se incluyen, aunque sin limitación, compuestos tales como los dados a conocer en los documentos nº WO 2007/031081 y nº WO 2008/113830.

10 Resultan especialmente preferentes los compuestos dados a conocer en los documentos nº US 60/896.419 y nº US 60/977409, adjuntos a la presente memoria como documentos B y C, respectivamente. Sin embargo, la utilización de cualquier compuesto oligomérico apoB antisentido de ANB potencialmente resultaría útil en la presente invención. Además, en una realización particularmente preferente, los motivos y compuestos dados a conocer en el documento nº US 61/186388 y nº US 61/253090.

15 Los compuestos de los documentos nº US 61/186388 y nº US 61/253090 se dan a conocer en las Tablas 1 y 2 en la presente solicitud.

20 La expresión "antisentido de ANB" se refiere a que el compuesto oligomérico al que se refiere comprende por lo menos un análogo de nucleótido de ANB.

25 La presente invención proporciona composiciones y métodos para modular la expresión de apolipoproteína B (Apo-B100/Apo-B48). En particular, la presente invención se refiere a compuestos oligonucleótidos sobre motivos específicos con diana en apolipoproteína B. Estos motivos son SEC ID nº 2 a nº 15, en particular SEC ID nº 5, nº 9 y nº 13 del documento nº WO 2007/031081. Se dan a conocer además diseños específicos de compuestos oligonucleótidos que contienen ANB. Son compuestos específicamente preferentes, SEC ID nº 17 a nº 40, y/o nº 41 a nº 49, en particular SEC ID nº 16, nº 17, nº 26 y nº 34 del documento nº WO 2007/031081. Los motivos y compuestos del documento nº WO 2007/031081 se dan a conocer en la Tabla 2 de la presente solicitud y todos ellos resultan preferentes. Los compuestos de la invención son inhibidores potentes del ARNm de apolipoproteína y de la expresión de proteína.

35 En una realización, el oligómero para la utilización en la presente invención comprende o consiste de ISIS 301012 (5'GCCT-CAGTCTGCTTCGCACC-3', en la que las bases en cursiva son ribonucleósidos modificados con 2'-MOE y todas las citoquinas se encuentra metiladas en la posición C5), aunque los presentes datos demuestran que los métodos utilizando dicho compuesto no proporcionan un efecto de estado estable suficientemente pronto para resultar relevante en el tratamiento del síndrome coronario agudo (Yu et al., Circulation 114:1729-1735, 2006).

40 En una realización, el oligómero para la utilización en la presente invención puede comprender o consistir de una secuencia seleccionada de entre el grupo que consiste de las SEC ID nº 1 a nº 25 tal como se lista en la Tabla 1, a continuación, en la que dicho oligómero (o parte nucleótida contigua del mismo) puede presentar opcionalmente una, dos o tres no correspondencias con dicha secuencia seleccionada.

Tabla 1

| Sustancia de ensayo | Longitud | Sec. diana |
|---------------------|----------|----------------------|
| SEC ID nº 1 | 14 | 5'-TCTGAAGTCCATGA-3' |
| SEC ID nº 2 | 14 | 5'-GGATCAAATATAAG-3' |
| SEC ID nº 3 | 14 | 5'-GTTGACACTGTCTG-3' |
| SEC ID nº 4 | 12 | 5'-GTTGACACTGTC-3' |
| SEC ID nº 5 | 14 | 5'-GACTGCCTGTTCTC-3' |
| SEC ID nº 6 | 13 | 5'-CGTTGGAGTAAGC-3' |
| SEC ID nº 7 | 14 | 5'-GCGTTGGAGTAAGC-3' |
| SEC ID nº 8 | 14 | 5'-CTCTGTGATCCAGG-3' |
| SEC ID nº 9 | 14 | 5'-GGACTCTGTGATCC-3' |
| SEC ID nº 10 | 14 | 5'-CTGTTTGAGGGACT-3' |
| SEC ID nº 11 | 14 | 5'-GAGATGGCAGATGG-3' |
| SEC ID nº 12 | 14 | 5'-GCTGGTGTGGCCAC-3' |
| SEC ID nº 13 | 13 | 5'-CAGATCCTTGAC-3' |
| SEC ID nº 14 | 14 | 5'-CCAGATCCTTGAC-3' |
| SEC ID nº 15 | 12 | 5'-ACCTTTTGAGAC-3' |
| SEC ID nº 16 | 14 | 5'-CAATGTTGACTG-3' |
| SEC ID nº 17 | 14 | 5'-CCTGCAATGTTGAG-3' |
| SEC ID nº 18 | 14 | 5'-TAGGGCTGTAGCTG-3' |
| SEC ID nº 19 | 14 | 5'-GTTGGTCTACTTCA-3' |
| SEC ID nº 20 | 14 | 5'-CCAACCAATTTCTC-3' |

| | | |
|--------------|----|-------------------------|
| SEC ID nº 21 | 14 | 5'-GTCAATTGTAAAGG-3' |
| SEC ID nº 22 | 14 | 5'-GTTTAAGAAATCCA-3' |
| SEC ID nº 23 | 12 | 5'-CTTAGTGTTAGC-3' |
| SEC ID nº 24 | 12 | 5'-GGTCTTAGTGT-3' |
| SEC ID nº 25 | 14 | 5'-CTGGTCTTAGTGT-3' |
| SEC ID nº 52 | | 5'-GGTATTCAGTGTGATG-3' |
| SEC ID nº 53 | | 5'-ATTGGTATTCAGTGTG-3' |
| SEC ID nº 54 | | 5'-TTGTTCTGAATGTCCA-3' |
| SEC ID nº 55 | | 5'-TCTTGTTCTGAATGTC-3' |
| SEC ID nº 56 | | 5'-TGGTATTCAGTGTGAT-3' |
| SEC ID nº 57 | | 5'-TTGGTATTCAGTGTGA-3' |
| SEC ID nº 58 | | 5'-CATTGGTATTCAGTGT-3' |
| SEC ID nº 59 | | 5'-GCATTGGTATTCAGTG-3' |
| SEC ID nº 60 | | 5'-AGCATTGGTATTCAGT-3' |
| SEC ID nº 61 | | 5'-CAGCATTGGTATTCAG-3' |
| SEC ID nº 62 | | 5'-TCAGCATTGGTATTC-3' |
| SEC ID nº 63 | | 5'-TTCAGCATTGGTATTC-3' |
| SEC ID nº 64 | | 5'-GTTTCAGCATTGGTATT-3' |
| SEC ID nº 65 | | 5'-AGTTCAGCATTGGTAT-3' |

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "ácido nucleico diana" comprende el ADN codificante de Apo-B100, ARN (incluyendo pre-ARNm y ARNm y ARNm editado) transcrito a partir de dicho ADN, y también ADNc derivado de dicho ARN.

5 La "proteína diana" es apolipoproteína B de mamífero, preferentemente apolipoproteína B humana. Se reconocerá que debido a que tanto ApoB-100 como ApoB-48 se originan de la misma secuencia genética, los compuestos oligoméricos según la invención pueden utilizarse para la regulación negativa de una o ambas formas de apolipoproteína B, y tanto el ARN codificante de ApoB-100 como la forma editada de ARN, que codifica Apo-B48.

10 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "gen" se refiere al gen incluyendo exones, intrones, regiones 5' y 3' no codificantes y elementos regulados y todas las variantes actualmente conocidas de las mismas y cualesquiera variantes adicionales, que puedan identificarse.

15 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "ARNm" se refiere a que el transcrito o transcritos de ARNm actualmente conocidos de un gen diana y cualesquiera transcritos adicionales, que puedan identificarse.

20 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "modulación" se refiere a un incremento (estimulación) o una reducción (inhibición) en la expresión de un gen. En la presente invención, la inhibición es la forma preferente de modulación de la expresión génica y el ARNm es una diana preferente.

25 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "administración dirigida" de un compuesto antisentido a un ácido nucleico diana particular se refiere a proporcionar el oligonucleótido antisentido a la célula, animal o ser humano de manera que el compuesto antisentido sea capaz de unirse y modular el funcionamiento de la diana deseada del mismo.

30 La expresión "compuesto oligomérico", que es intercambiable con el término "oligómero", "oligonucleótido", "oligo" y la expresión "compuesto oligonucleótido", se refiere, en el contexto de la presente invención, a un oligómero, es decir, un polímero de ácidos nucleicos (por ejemplo ácido ribonucleico (ARN) o ácido desoxirribonucleico (ADN)) o un análogo de ácido nucleico de los conocidos de la técnica, preferentemente un ácido nucleico bloqueado (ANB) o una mezcla de los mismos). La expresión incluye oligonucleótidos compuestos de nucleobases, azúcares y enlaces internucleósido (esqueléticos) naturales, así como oligonucleótidos que presentan partes no naturales que funcionan de manera similar o con funciones mejoradas específicas. Los oligonucleótidos total o parcialmente modificados o sustituidos con frecuencia resultan preferentes respecto a las formas nativas debido a varias propiedades deseables de dichos oligonucleótidos, tales como, por ejemplo, la capacidad de penetrar en una membrana celular, una buena resistencia a las nucleasas extra- e intra-celulares, y una afinidad y especificidad elevadas para la diana de ácidos nucleicos. El análogo de ANB resulta particularmente preferente, por ejemplo con respecto a las propiedades anteriormente indicadas. Por lo tanto, en una realización altamente preferible, la expresión "compuesto oligomérico" y los términos "oligonucleótido", "oligo", "oligómero" y la expresión "compuesto oligonucleótido" según la invención son compuestos que están contruidos a partir de unidades de nucleótido o de análogo de nucleótido, tales como unidades de ANB, para formar un compuesto polimérico (oligómero) de entre 10 y 15 nucleótidos/análogos de nucleótido (contiguos).

35

40

Los compuestos oligoméricos preferentemente son compuestos oligoméricos antisentido, también denominados 'oligonucleótidos antisentido' e 'inhibidores antisentido'.

5 Los inhibidores antisentido son oligonucleótidos de cadena sencilla. Los oligonucleótidos de cadena sencilla preferentemente son complementarios a la región correspondiente del ácido nucleico diana.

10 Típicamente, los oligonucleótidos 'antisentido' de cadena sencilla interactúan específicamente con el ARNm del gen diana, causando una degradación dirigida del ARNm, por ejemplo mediante el mecanismo de la ARNasa H, o de otra manera, impidiendo la traducción.

El término "unidad" se refiere a un monómero.

15 Los compuestos oligoméricos de la invención son capaces de hibridarse con los ARN mensajeros de la apolipoproteína B y/o con las cadenas de ADN de sentido o complementarias de la apolipoproteína B (Apo-B) de mamífero. El acceso de NCBI n° NM_000384 proporciona una secuencia de ARNm de la apolipoproteína B humana. Resulta altamente preferente que el compuesto oligomérico de la invención sea capaz de hibridarse con la apolipoproteína humana codificada por el ácido nucleico dado a conocer en en n° de acceso de NCBI NM_000384, o el complemento inverso del mismo, incluyendo, en una realización preferente, dianas de ácidos nucleicos de ARNm derivados de dicha apolipoproteína humana.

20 La expresión "por lo menos [un número entero]" comprende los números enteros superiores o iguales a dicho número entero, tales como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, etc.

25 En una realización interesante, el extremo 3' del compuesto de la invención comprende un nucleótido, no un análogo de nucleótido.

30 En una realización preferente, los oligonucleótidos son capaces de hibridarse con el ácido nucleico diana, tal como un ARNm de ApoB, formando un dúplex con una T_f de por lo menos 30°C, tal como de por lo menos 37°C, tal como de por lo menos 40°C, de por lo menos 50°C, de por lo menos 55°C, de por lo menos 60°C, de por lo menos 65°C, de por lo menos 70°C, o de por lo menos 75°C. En un aspecto, la T_f es inferior a 85°C, tal como inferior a 80°C, tal como inferior a 75°C o inferior a 70°C. En un aspecto, la T_f es de entre 37°C y 80°C, tal como de entre 50°C y 70°C. En un aspecto, la T_f es de entre 30°C y 40°C.

35 Medición de la T_f

40 Se mezcló una solución 3 mM del compuesto en fosfato sódico 10 mM/NaCl 100 mM/EDTA 0,1 nM, pH 7,0, con su oligonucleótido de ADN o ARN complementario a una concentración de 3 mM en fosfato sódico 10 mM/NaCl 100 mM/EDTA 0,1 nM, pH 7,0, a 90°C durante un minuto y se dejó que se enfriase hasta la temperatura ambiente. A continuación, se determinó la curva de fusión del dúplex mediante la medición de la absorbancia a 260 nm con una tasa de calentamiento de 1°C/min. en el intervalo de entre 25°C y 95°C. Se midió la T_f como el máximo de la primera derivada de la curva de fusión.

45 En una realización, el compuesto oligomérico según la invención puede presentar como diana el ADN codificante de la ApoB de mamífero.

El término "nucleobase" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere tanto a nucleótidos naturales, tales como nucleótidos (unidades) de ADN y ARN y nucleótidos no naturales, denominados análogos de nucleótido (unidades).

50 Longitud

Los oligómeros comprenden o consisten de una secuencia de nucleótidos contiguos de un total de 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos contiguos de longitud.

55 En algunas realizaciones, los oligómeros comprenden o consisten de una secuencia de nucleótidos contiguos de una longitud total de entre 10 y 22, tal como de entre 12 y 18, tal como de entre 13 y 17 o de entre 12 y 16, tal como de 13, 14, 15 o 16 nucleótidos contiguos de longitud.

60 En algunas realizaciones, los oligómeros comprenden o consisten de una secuencia de nucleótidos contiguos de una longitud total de 10, 11, 12, 13 o 14 nucleótidos contiguos.

En algunas realizaciones, el oligómero según la invención consiste de no más de 22 nucleótidos, tal como de no más de 20 nucleótidos, tal como de no más de 18 nucleótidos, tal como de 15, 16 o 17 nucleótidos. En algunas realizaciones, el oligómero de la invención comprende menos de 20 nucleótidos.

65

En una realización preferente, el oligómero es un gápmero de ANB de 12, 13, 14, 15 o 16 nucleótidos contiguos de longitud.

Gápmeros

5 En una realización preferente, la secuencia de nucleobases del compuesto de la invención comprende o consiste, en dirección 5' a 3', de i) región A: un tramo de 2 a 4 análogos de nucleótido, seguido de ii) región B: un tramo de 6 a 11 nucleótidos (tal como nucleótidos de ADN), seguido de iii) región C: un tramo de 2 a 4 análogos de nucleótido, y opcionalmente iv) uno o dos nucleótidos (D).

10 En una realización, la región A presenta una longitud de 1 análogo de nucleótido. En una realización, la región A presenta una longitud de 2 análogos de nucleótido. En una realización, la región A presenta una longitud de 3 análogos de nucleótido. En una realización, la región A presenta una longitud de 4 análogos de nucleótido. En una realización, la región C presenta una longitud de 1 análogo de nucleótido. En una realización, la región C presenta una longitud de 3 análogo de nucleótido. En una realización, la región C presenta una longitud de 4 análogo de nucleótido. En una realización, la región B presenta una longitud de entre 7 y 10 nucleótido (tal como nucleótidos de ADN), tal como 8 o 9 nucleótido (tal como nucleótidos de ADN). En una realización, el compuesto según la invención presenta una longitud de entre 12 y 15 nucleobases. En una realización, el compuesto según la invención presenta una longitud de 12, 13 o 14 nucleobases. En una realización, el gápmero puede ser de fórmula, en dirección 5' a 3', D-A-B-C.

Enlaces internucleósido

25 En una realización, la secuencia de nucleobases del compuesto de la invención comprende un grupo de enlace entre nucleobases seleccionado de entre el grupo que consiste de un grupo fosfato, un grupo fosfodiéster, un grupo fosforotioato y un grupo boranofosfato; el enlace internucleósido puede ser $-O-P(O)_2-O-$, $-O-P(O,S)-O-$. En una realización, los enlaces internucleósido están en un grupo fosfato y/o en un grupo fosforotioato. En una realización particular, todos los nucleótidos comprenden un grupo fosforotioato. En alguna realización, algunos o todos los nucleótidos se unen entre sí mediante un grupo fosforotioato. Convenientemente, todos los nucleótidos se unen entre sí mediante un grupo fosforotioato.

30 En una realización, los grupos de enlace internucleobase entre las unidades de nucleobase de la secuencia de nucleobases del compuesto de la invención se seleccionan independientemente de entre los grupos de enlace fosforotioato o fosfodiéster.

35 En una realización, la región A comprende por lo menos un enlace fosfodiéster entre dos unidades de análogo de nucleótido o entre una unidad de análogo de nucleótido y una unidad de nucleótido. Se entenderá que el grupo de enlace entre un análogo de nucleótido y una unidad de nucleótido en el presente contexto se refiere al grupo de enlace entre las regiones A y B.

40 En una realización, la región C comprende por lo menos un enlace fosfodiéster entre dos unidades de análogo de nucleótido o entre una unidad de análogo de nucleótido y una unidad de nucleótido. Se entenderá que el grupo de enlace entre un análogo de nucleótido y una unidad de nucleótido en el presente contexto se refiere al grupo de enlace entre las regiones B y C.

45 En una realización, los enlaces internucleótido entre los nucleótidos de la región B son fosforotioato. En una realización, el enlace internucleobase entre el análogo 3'-nucleótido de A y el nucleótido 5' de la región B es un fosforotioato.

50 En una realización, el enlace internucleobase entre el análogo 3'-nucleótido de B y el nucleótido 5' de la región C es un fosforotioato. En una realización, el enlace internucleobase entre el análogo de nucleótido 3' de A y el nucleótido 5' de la región B es un fosforodiéster. En una realización, el enlace internucleobase entre el análogo de nucleótido 3' de la región B y el análogo de nucleótido 5' de la región C es un fosfodiéster. En una realización, el enlace internucleobase entre los dos análogos de nucleótido 5' de la región A es fosfodiéster. En una realización, el enlace internucleobase entre los dos análogos de nucleótido 3' de la región C es fosfodiéster. En una realización, el enlace internucleobase entre los dos análogos de nucleótido 3' de la región A es fosfodiéster. En una realización, el enlace internucleobase entre los dos análogos de nucleótido 5' de la región C es fosfodiéster. En una realización, la región A presenta una longitud de 4 análogos de nucleótido y el enlace internucleobase entre los dos análogos de nucleótido intermedios de la región A es fosfodiéster. En una realización, la región C presenta una longitud de 4 análogos de nucleótido y el enlace internucleobase entre los dos análogos de nucleótido intermedios de la región C es fosfodiéster. En una realización, todos los enlaces internucleobase entre los análogos de nucleótido presentes en el compuesto de la invención son fosfodiéster.

60 En una realización, tal como las realizaciones indicadas anteriormente, en donde resulte adecuado y no se indique específicamente, todos los enlace internucleobase restantes son fosfodiéster o fosforotioato, o en una realización

65

separada, una mezcla de los mismos. En una realización, la totalidad de los grupos de enlace internucleobase son fosforotioato.

Nucleósidos y análogos de nucleósido

5 En algunas realizaciones, las expresiones "análogo de nucleósido" y "análogo de nucleótido" se utilizan intercambiamente.

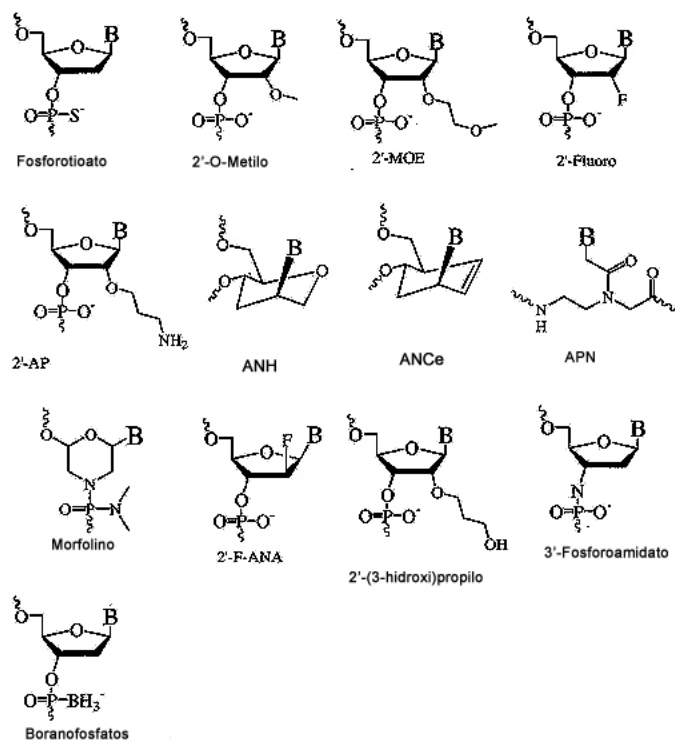
10 El término "nucleótido" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un glucósido que comprende una fracción sacárida, una fracción base y un grupo fosfato unido covalentemente (grupo de enlace), tal como un grupo de enlace internucleótido fosfato o fosforotioato, y cubre tanto nucleótidos naturales, tales como ADN o ARN, y nucleótidos no naturales que comprenden fracciones sacáridas y/o bases modificadas, los cuales también se denominan "análogos de nucleótido" en la presente memoria. En la presente memoria un único nucleótido (unidad) también puede denominarse monómero o unidad de ácido nucleico.

15 En el campo de la bioquímica, el término "nucleósido" se utiliza comúnmente para referirse a un glucósido que comprende una fracción sacárida y una fracción base, y por lo tanto puede utilizarse en referencia a las unidades nucleótidas, las cuales se encuentran unidas covalentemente mediante los enlaces internucleótidos entre los nucleótidos del oligómero. En el campo de la biotecnología, el término "nucleótido" se utiliza con frecuencia para referirse a un monómero o unidad de ácidos nucleicos, y de esta manera, en el contexto de un oligonucleótido, puede referirse a la base, tal como la "secuencia de nucleótidos", típicamente se refiere a la secuencia de nucleobases (es decir, la presencia del esqueleto sacárido y de los enlaces internucleósidos está implícita). De manera similar, en particular en el caso de los oligonucleótidos en el que uno o más de los grupos de enlace internucleósido sean modificados, el término "nucleótido" puede referirse a un "nucleósido", por ejemplo puede utilizarse el término "nucleótido", incluso al especificar la presencia o naturaleza de los enlaces entre los nucleósidos.

20 Tal como reconocerá el experto ordinario en la materia, el nucleótido 5'-terminal de un oligonucleótido no comprende un grupo de enlace internucleótido 5', aunque puede comprender o no comprender un grupo 5'-terminal.

30 Entre los nucleótidos no naturales se incluyen nucleótidos que presentan fracciones sacáridas modificadas, tales como nucleótidos bicíclicos o nucleótidos modificados en 2', tales como nucleótidos con sustitución en 2'.

35 Los "análogos de nucleótido" son variantes de los nucleótidos naturales, tales como los nucleótidos de ADN o ARN, en virtud de modificaciones en las fracciones sacárida y/o base. Los análogos podrían ser en principio meramente "silenciosos" o "equivalentes" a los nucleótidos naturales en el contexto del oligonucleótido, es decir, no presentar ningún efecto funcional sobre la manera en que funciona el oligonucleótido en la inhibición de la expresión del gen diana. Este tipo de análogos "equivalentes" podría sin embargo resultar útil en el caso de que, por ejemplo, resultasen más fáciles o más económicos de producir, o en el caso de que fuesen más estables durante el almacenamiento o bajo las condiciones de fabricación, o representasen una etiqueta o marcaje. Sin embargo, preferentemente los análogos presentarán un efecto funcional sobre la manera en que funciona el oligómero en la inhibición de la expresión; por ejemplo, mediante la producción de una afinidad de unión incrementada a la diana y/o una resistencia incrementada a nucleasas intracelulares y/o una facilidad incrementada de transporte al interior de la célula. Se describen ejemplos específicos de análogos de nucleósido en, por ejemplo, Freier y Altmann, Nucl. Acid Res. 25:4429-4443, 1997, y en Uhlmann, Curr. Opinion in Drug Development 3(2):293-213, 2000, y en el Esquema 1:



Esquema 1

De esta manera, el oligómero puede comprender o consistir de una simple secuencia de nucleótidos naturales, preferentemente desoxinucleótidos 2' (denominados de manera general en la presente memoria "ADN"), aunque también posiblemente ribonucleótidos (denominados de manera general en la presente memoria "ARN"), o una combinación de dichos nucleótidos naturales y uno o más nucleótidos no naturales, es decir análogos de nucleótidos. Dichos análogos de nucleótidos pueden incrementar convenientemente la afinidad del oligómero para la secuencia diana.

En el documento nº WO 2007/031091 se proporcionan ejemplos de análogos de nucleótido adecuados y preferentes o se hace referencia a ellos.

La incorporación de análogos de nucleótido potenciadores de la afinidad en el oligómero, tal como ANB o sacáridos 2'-sustituidos, puede permitir la reducción del tamaño del oligómero de unión específica, y también puede reducir el límite superior del tamaño del oligómero antes de que tenga lugar la unión no específica o aberrante.

En algunas realizaciones, el oligómero comprende por lo menos 1 análogo de nucleósido. En algunas realizaciones, el oligómero comprende por lo menos 2 análogos de nucleótido. En algunas realizaciones, el oligómero comprende entre 3 y 8 análogos de nucleótido, por ejemplo 6 o 7 análogos de nucleótido. En las realizaciones claramente más preferentes, por lo menos uno de dichos análogos de nucleótido es un ácido nucleico bloqueado (ANB), por ejemplo por lo menos 3 o por lo menos 4, o por lo menos 5, o por lo menos 6, o por lo menos 7, u 8, análogos de nucleótido pueden ser ANB. En algunas realizaciones, todos los análogos de nucleótido pueden ser de ANB.

Se reconocerá que, al hacer referencia a un motivo de secuencia de nucleótidos o a una secuencia de nucleótidos preferente, que consiste de únicamente nucleótidos, los oligómeros de la invención que están definidos por dicha secuencia pueden comprender un análogo de nucleótido correspondiente en lugar de uno o más de los nucleótidos presentes en dicha secuencia, tal como unidades de ANB u otros análogos de nucleótido, que elevan la estabilidad de dúplex/T₁ del dúplex oligómero/diana (es decir, los análogos de nucleótido potenciadores de la afinidad).

En algunas realizaciones, cualesquiera no correspondencias entre la secuencia de nucleótidos del oligómero y la secuencia diana preferentemente se encuentran en regiones fuera de los análogos de nucleótido potenciadores de afinidad, tal como en la región B tal como se denomina en la presente memoria, y/o en la región D tal como se denomina en la presente memoria, y/o en el sitio de nucleótidos no modificados, tales como nucleótidos de ADN, en el oligonucleótido, y/o en regiones situadas en 5' o 3' respecto a la secuencia de nucleótidos contiguos.

Entre los ejemplos de dicha modificación del nucleótido se incluyen la modificación de la fracción sacárida para proporcionar un grupo sustituyente 2' o para producir una estructura puenteada (ácido nucleico bloqueado) que potencia la afinidad de unión y puede proporcionar además una resistencia incrementada a las nucleasas.

Un análogo de nucleótido preferente es el ANB, tal como oxi-ANB (tal como beta-D-oxi-ANB y alfa-L-oxi-ANB), y/o amino-ANB (tal como beta-D-amino-ANB y alfa-L-amino-ANB) y/o tio-ANB (tal como beta-D-tio-ANB y alfa-L-tio-ANB) y/o ENA (tal como beta-D-ENA y alfa-L-ENA). Resulta más preferente beta-D-oxi-ANB.

5 En algunas realizaciones, los análogos de nucleótido presentes dentro del oligómero de la invención (tal como en las regiones A y C mencionadas en la presente memoria) se seleccionan independientemente de entre, por ejemplo: unidades de 2'-O-alkil-ARN, unidades de 2'-amino-ADN, unidades de 2'-fluoro-ADN, unidades de ANB, unidades de ácido arabino-nucleico (AAN), unidades de 2'-fluoro-AAN, unidades de ANH, ANI (ácido nucleico intercalante; Christensen, Nucl. Acids Res. 30:4918-4925, 2002). y unidades de 2'MOE. En algunas realizaciones se observa
10 únicamente uno de los tipos anteriormente indicados de análogos de nucleótido presentes en el oligómero de la invención o una secuencia de nucleótidos contiguos del mismo.

En algunas realizaciones, los análogos de nucleótido son monómeros de 2'-O-metoxietil-ARN (2'-MOE), 2'-fluoro-ADN o análogos de nucleótidos de ANB, y de esta manera el oligonucleótido de la invención puede comprender
15 análogos de nucleótido que se seleccionan independientemente de entre dichos tres tipos de análogo, o pueden comprender únicamente un tipo de análogo seleccionado de entre los tres tipos. En algunas realizaciones, por lo menos uno de dichos análogos de nucleótido es 2'-MOE-ARN, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 unidades nucleótidas de 2'-MOE-ARN. En algunas realizaciones, por lo menos uno de dichos análogos de nucleótido es 2'-fluoro-ADN, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 unidades nucleótidas de 2'-fluoro-ADN.

En algunas realizaciones, el oligómero según la invención comprende por lo menos una unidad de ácido nucleico bloqueado (ANB), tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 unidades de ANB, tal como entre 3 y 7 o entre 4 y 8 unidades de ANB, o 3, 4, 5, 6 o 7 unidades de ANB. En algunas realizaciones, todos los análogos de nucleótido pueden ser de ANB. En algunas realizaciones, el oligómero puede comprender tanto beta-D-oxi-ANB, y uno o más de las unidades de ANB siguientes: tio-ANB, amino-ANB, oxi-ANB y/o ENA en configuración beta-D o alfa-L, o combinaciones de los
25 mismos. En algunas realizaciones, todas las unidades de citosina del ANB son de 5'-metil-citosina. En algunas realizaciones de la invención, el oligómero puede comprender unidades de tanto ANB como ADN. Preferentemente el total combinado de unidades de ANB y ADN es de entre 10 y 25, tal como de entre 10 y 24, preferentemente de entre 10 y 20, tal como de entre 10 y 18, todavía más preferentemente de entre 12 y 16. En algunas realizaciones de la invención, la secuencia de nucleótidos del oligómero, tal como la secuencia de nucleótidos contiguos, consiste de por lo menos un ANB y las unidades nucleótidas restantes son unidades de ADN. En algunas realizaciones, el oligómero comprende únicamente análogos de nucleótido ANB y nucleótidos naturales (tales como ARN o ADN, más preferentemente nucleótidos de ADN), opcionalmente con enlaces internucleótidos modificados, tales como fosforotioato.

35 El término "nucleobase" se refiere a la fracción base de un nucleótido y cubre tanto las variantes naturales como las no naturales. De esta manera, el término "nucleobase" cubre no sólo los heterociclos de purina y pirimidina conocidos, sino también análogos heterocíclicos y tautómeros de los mismos.

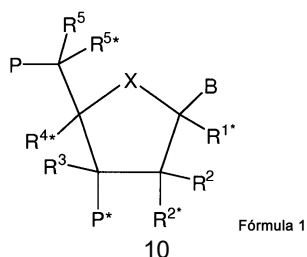
40 Entre los ejemplos de nucleobases se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, adenina, guanina, citosina, timidina, uracilo, xantina, hipoxantina, 5-metilcitosina, isocitosina, pseudoisocitosina, 5-bromouracilo, 5-propiniluracilo, 6-aminopurina, 2-aminopurina, inosina, diaminopurina y 2-cloro-6-aminopurina.

En algunas realizaciones, por lo menos una de las nucleobases presentes en el oligómero es una nucleobase modificada seleccionada de entre el grupo que consiste de 5-metilcitosina, isocitosina, pseudoisocitosina, 5-bromouracilo, 5-propiniluracilo, 6-aminopurina, 2-aminopurina, inosina, diaminopurina y 2-cloro-6-aminopurina.

ANB

50 El término "ANB" se refiere a un análogo de nucleósido bicíclico, conocido como "ácido nucleico bloqueado". Puede referirse a un monómero de ANB o, utilizado en el contexto de un "oligonucleótido de ANB", ANB se refiere a un oligonucleótido que contiene uno o más de dichos análogos de nucleótido bicíclicos. Los nucleótidos de ANB se caracterizan por la presencia de un grupo conector (tal como un puente) entre C2' y C4' del anillo sacárido de ribosa, por ejemplo tal como se muestra como birradical R^{4*}-R^{2*}, tal como se indica posteriormente.

55 El ANB utilizado en los compuestos oligonucleótidos de la invención preferentemente presenta la estructura de fórmula general I



en la que para todos los centros quirales, los grupos asimétricos pueden encontrarse en orientación R o S,

en la que X se selecciona de entre -O-, -S-, -N(R^{N*})-, -C(R^bR^{6*})-, tal como, en algunas realizaciones, -O-, B se selecciona de entre hidrógeno, alcoxi C₁₋₄ sustituido opcionalmente, alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente, aciloxi C₁₋₄ sustituido opcionalmente, nucleobases, incluyendo nucleobases naturales y análogos de nucleobase, intercalantes de ADN, grupos fotoquímicamente activos, grupos termoquímicamente activos, grupos quelantes, grupos informadores y ligandos, B es una nucleobase o análogo de nucleobase,

P se refiere a un enlace internucleótido a un monómero contiguo, o un grupo 5'-terminal, tal como un enlace internucleótido o grupo 5'-terminal, incluyendo opcionalmente el sustituyente R⁵ o de manera igualmente aplicable, el sustituyente R^{5*},

P* se refiere a un enlace internucleótido a un monómero contiguo, o un grupo 3'-terminal,

R^{4*} y R^{2*} conjuntamente se refieren a un grupo conector bivalente que consiste de 1 a 4 grupos/átomos seleccionados de entre -C(R^aR^b)-, -C(R^a)=C(R^b)-, -C(R^a)=N-, -O-, -Si(R^a)₂-, -S-, -SO₂-, -N(R^a)- y >C=Z, en el que Z se selecciona de entre -O-, -S- y -N(R^a)-, y R^a y R^b se seleccionan independientemente, cada uno, de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂ sustituido opcionalmente, alqueno C₂₋₁₂ sustituido opcionalmente, alquino C₂₋₁₂ sustituido opcionalmente, hidroxilo, alcoxi C₁₋₁₂ sustituido opcionalmente, alcoxilquilo C₂₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, carboxilo, alcoxi C₁₋₁₂-carbonilo, alquil C₁₋₁₂-carbonilo, formilo, arilo, ariloxi-carbonilo, ariloxi, arilcarbonilo, heteroarilo, heteroariloxi-carbonilo, heteroariloxi, heteroarilcarbonilo, amino, mono- y di-alquilo C₁₋₆-amino, carbamilo, mono- y di-alquilo C₁₋₆-aminocarbonilo, amino-alquilo C₁₋₆-aminocarbonilo, mono- y di-alquil C₁₋₆-amino-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilamino, carbamido, alcanilo C₁₋₆, sulfono, alquil C₁₋₆-sulfonilo, nitro, azido, sulfanilo, alquilitio C₁₋₆, halógeno, intercalantes de ADN, grupos fotoquímicamente activos, grupos termoquímicamente activos, grupos quelantes, grupos informadores y ligandos, en los que arilo y heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente y en los que los dos sustituyentes germinales R^a y R^b conjuntamente pueden designar metileno (=CH₂) sustituido opcionalmente, en el que para todos los centros quirales, pueden encontrarse grupos asimétricos en orientación R o S, y,

cada uno de los sustituyentes R^{1*}, R², R³, R⁵, R^{5*}, R⁶ y R^{6*}, que se encuentran presentes se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂ sustituido opcionalmente, alqueno C₂₋₁₂ sustituido opcionalmente, alquino C₂₋₁₂ sustituido opcionalmente, hidroxilo, alcoxi C₁₋₁₂, alcoxilquilo C₂₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, carboxilo, alcoxi C₁₋₁₂-carbonilo, alquil C₁₋₁₂-carbonilo, formilo, arilo, ariloxi-carbonilo, ariloxi, arilcarbonilo, heteroarilo, heteroariloxi-carbonilo, heteroariloxi, heteroarilcarbonilo, amino, mono- y di-alquilo C₁₋₆-amino, carbamilo, mono- y di-alquilo C₁₋₆-aminocarbonilo, amino-alquilo C₁₋₆-aminocarbonilo, mono- y di-alquilo C₁₋₆-amino-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilamino, carbamido, alcanilo C₁₋₆, sulfono, alquil C₁₋₆-sulfonilo, nitro, azido, sulfanilo, alquilitio C₁₋₆, halógeno, intercalantes de ADN, grupos fotoquímicamente activos, grupos termoquímicamente activos, grupos quelantes, grupos informadores y ligandos, en los que arilo y heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente y en los que los dos sustituyentes germinales conjuntamente pueden designar oxo, tioxo, imino o metileno sustituido opcionalmente, en el que R^N se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄, y en el que dos sustituyentes (no germinales) contiguos pueden referirse a un enlace adicional que resulta en un doble enlace, y RN*, en caso de hallarse presente y no participar en un birradical, se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄, y sales básicas y sales de adición de ácido de los mismos. Para todos los centros quirales, los grupos asimétricos pueden encontrarse en orientación R o S.

En algunas realizaciones, R^{4*} y R^{2*} conjuntamente se refieren a un birradical que consiste de un grupo seleccionado de entre el grupo que consiste de C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-, C(R^aR^b)-O-, C(R^aR^b)-NR^a-, C(R^aR^b)-S- y C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-O-, en el que cada uno de R^a y R^b puede opcionalmente seleccionarse de manera independiente. En algunas realizaciones, R^a y R^b pueden opcionalmente seleccionarse de manera independiente de entre el grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, tal como metilo, tal como hidrógeno.

En algunas realizaciones, R^{1*}, R², R³, R⁵ y R^{5*} se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido, alquino C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ sustituido, alcoxilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ sustituido, acilo, acilo sustituido, aminoalquilo C₁₋₆ o aminoalquilo C₁₋₆ sustituido. Para todos los centros quirales, los grupos asimétricos pueden encontrarse en orientación R o S.

En algunas realizaciones, R^{1*}, R², R³, R⁵ y R^{5*} son hidrógeno.

En algunas realizaciones, R^{1*}, R² y R³ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido, alquino C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ sustituido, alcoxilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ sustituido, acilo, acilo sustituido, aminoalquilo C₁₋₆ o aminoalquilo C₁₋₆ sustituido. Para todos los centros quirales, los grupos asimétricos pueden encontrarse en orientación R o S.

En algunas realizaciones, R¹, R² y R³ son hidrógeno.

En algunas realizaciones, R⁵ y R^{5*} se seleccionan, cada uno independientemente, de entre el grupo que consiste de H, -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH₂-O-CH₃ y -CH=CH₂. Convenientemente en algunas realizaciones, R⁵ o R^{5*} son hidrógeno, mientras que el otro grupo (R⁵ o R^{5*}, respectivamente) se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₅, alqueno C₂₋₆, alquilo sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o acilo (-C(=O)-) sustituido, en el que cada grupo sustituido está mono- o poli-sustituido con grupos sustituyentes seleccionados independientemente

de entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido, alquino C₂₋₆, alquino C₂₋₆ sustituido, OJ₁, SJ₁, NJ₁J₂, N₃, COOJ₁, CN, O-C(=O)NJ₁J₂, N(H)C(=NH)NJ, J² o N(H)C(=X)N(H)J₂, en el que X es O o S, y cada J₁ y J₂ es, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido, aminoalquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆ sustituido o un grupo protector. En algunas realizaciones, R⁵ o R^{5*} es alquilo C₁₋₆ sustituido. En algunas realizaciones, R⁵ o R^{5*} es metileno sustituido, en el que entre los grupos sustituyentes preferentes se incluyen uno o más grupos seleccionados independientemente de entre F, NJ₁J₂, N₃, CN, OJ₁, SJ₁, O-C(=O)NJ₁J₂, N(H)C(=NH)NJ, J₂ o N(H)C(O)N(H)J₂. En algunas realizaciones, cada J₁ y J₂ es, independientemente, H o alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones, R⁵ o R^{5*} es metilo, etilo o metoximetilo. En algunas realizaciones, R⁵ o R^{5*} es metilo. En una realización adicional, R⁵ o R^{5*} es etileno. En algunas realizaciones, R⁵ o R^{5*} es acilo sustituido. En algunas realizaciones, R⁵ o R^{5*} es C(=O)NJ₁J₂. Para todos los centros quirales, los grupos asimétricos pueden encontrarse en orientación R o S. Dichos nucleótidos bicíclicos modificados en 5' se dan a conocer en el documento n° WO 2007/134181.

En algunas realizaciones, B es una nucleobase, incluyendo análogos de nucleobase y nucleobases naturales, tal como una purina o pirimidina, o una purina sustituida o pirimidina sustituida, tal como una nucleobase a la que se hace referencia en la presente memoria, tal como una nucleobase seleccionada de entre el grupo que consiste de adenina, citosina, timina, adenina, uracilo y/o nucleobase modificada o sustituida, tal como 5-tiazolo-uracilo, 2-tiouracilo, 5-propinil-uracilo, 2'-tio-timina, 5'-metilcitosina, 5-tiozolo-citosina, 5-propinil-citosina y 2,6-diaminopurina.

En algunas realizaciones, R⁴ y R^{2*} conjuntamente se refieren a un birradical seleccionado de entre -C(R^aR^b)-O-, -C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-O-, -C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-C(R^eR^f)-O-, -C(R^aR^b)-O-C(R^cR^d)-, -C(R^aR^b)-O-C(R^cR^d)-O-, -C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-, -C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-C(R^eR^f)-, -C(R^a)=C(R^b)-C(R^cR^d)-, -C(R^aR^b)-N(R^c)-, -C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-N(R^e)-, -C(R^aR^b)-N(R^c)-O- y -C(R^aR^b)-S-, -C(R^aR^b)-C(R^cR^d)-S-, en los que R^a, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂ sustituido opcionalmente, alqueno C₂₋₁₂ sustituido opcionalmente, alquino C₂₋₁₂ sustituido opcionalmente, hidroxilo, alcoxi C₁₋₁₂, alcoxialquilo C₂₋₁₂, alquenilo C₂₋₁₂, carboxilo, alcoxycarbonilo C₁₋₁₂, alquilcarbonilo C₁₋₁₂, formilo, arilo, ariloxi-carbonilo, ariloxi, arilcarbonilo, heteroarilo, heteroariloxi-carbonilo, heteroariloxi, heteroarilcarbonilo, amino, mono- y di-alquil C₁₋₆-amino, carbamoilo, mono- y di-alquil C₁₋₆-amino-carbonilo, mono- y di-alquilo C₁₋₆-amino-alquil C₁₋₆-aminocarbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilamino, carbamido, alcanoloxi C₁₋₆, sulfono, alquil C₁₋₆-sulfoniloxi, nitro, azido, sulfanilo, alquiltio C₁₋₆, halógeno, intercalantes de ADN, grupos fotoquímicamente activos, grupos termoquímicamente activos, grupos quelantes, grupos informadores y ligandos, en los que arilo y heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente y en los que los dos sustituyentes germinales R^a y R^b conjuntamente pueden designar metileno (=CH₂) sustituido opcionalmente. Para todos los centros quirales, los grupos asimétricos pueden encontrarse en orientación R o S.

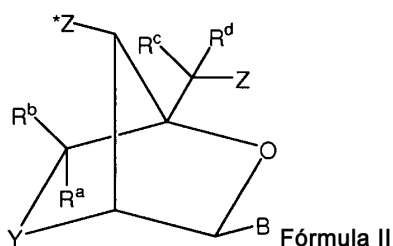
En una realización adicional, R^{4*} y R^{2*} conjuntamente se refieren a un birradical (grupo bivalente) seleccionado de entre -CH₂-O-, -CH₂-S-, -CH₂-NH-, -CH₂-N(CH₃)-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-S-, -CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-O-, -CH₂-NH-O-, -CH₂-N(CH₃)-O-, -CH₂-O-CH₂-, -CH(CH₃)-O- y -CH(CH₂-O-CH₃)-O- y/o -CH₂-CH₂- y -CH=CH-. Para todos los centros quirales, pueden encontrarse grupos asimétricos en orientación R o S.

En algunas realizaciones, R^{4*} y R^{2*} conjuntamente se refieren al birradical C(R^aR^b)-N(R^c)-O-, en el que R^a y R^b se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido, alquino C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ sustituido, alcoxilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ sustituido, acilo, acilo sustituido, aminoalquilo C₁₋₆ o aminoalquilo C₁₋₆ sustituido, tal como hidrógeno y en el que R^c se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido, alquino C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ sustituido, alcoxilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ sustituido, acilo, acilo sustituido, aminoalquilo C₁₋₆ o aminoalquilo C₁₋₆ sustituido, tal como hidrógeno.

En algunas realizaciones, R^{4*} y R^{2*} conjuntamente se refieren al birradical C(R^aR^b)-O-C(R^cR^d)-O-, en el que R^a, R^b, R^c y R^d se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido, alquino C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ sustituido, alcoxilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ sustituido, acilo, acilo sustituido, aminoalquilo C₁₋₆ o aminoalquilo C₁₋₆ sustituido, tal como hidrógeno.

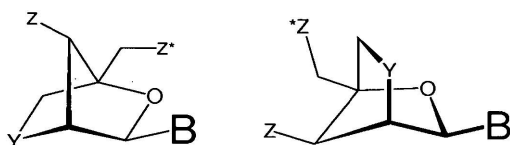
En algunas realizaciones, R^{4*} y R^{2*} forman el birradical -CH(Z)-O-, en el que Z se selecciona de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido, acilo, acilo sustituido, amida sustituida, tioro o tio sustituido, y en el cada uno de los grupos sustituidos se mono- o poli-sustituye independientemente con grupos sustituyentes opcionalmente protegidos, seleccionados independientemente de entre halógeno, oxo, hidroxilo, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, OC(=X)J₁, OC(=X)NJ₁J₂, NJ³C(=X)NJ₁J₂ y CN, en el que cada J₁, J₂ y J₃ es, independientemente, H o alquilo C₁₋₆, y X es O, S o NJ₁. En algunas realizaciones, Z es alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido. En algunas realizaciones, Z es metilo. En algunas realizaciones, Z es alquilo C₁₋₆ sustituido. En algunas realizaciones, dicho grupo sustituyente es alcoxi C₁₋₆. En algunas realizaciones, Z es CH₃OCH₂-. Para todos los centros quirales, los grupos asimétricos pueden encontrarse en orientación R o S. Dichos nucleótidos bicíclicos se dan a conocer en la patente US n° 7.399.845. En algunas realizaciones, R^{1*}, R², R³, R⁵ y R^{5*} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{1*}, R² y R³ son hidrógeno y uno de entre R⁵ y R^{5*} o ambos pueden ser diferentes de hidrógeno, tal como se ha indicado anteriormente y en el documento n° WO 2007/134181.

- En algunas realizaciones, R^{4*} y R^{2*} conjuntamente se refieren a un birradical que comprende un grupo amino sustituido en el puente, tal como que consiste o comprende el birradical $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^c)-$, en el que R^c es alquilo C_{1-12} . En algunas realizaciones R^{4*} y R^{2*} conjuntamente se refieren a un birradical $-\text{Cq}_3\text{q}_4-\text{NOR}-$, en el que q_3 y q_4 se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} sustituido, alquino C_{2-6} o alquino C_{2-6} sustituido, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} sustituido, acilo, acilo sustituido, aminoalquilo C_{1-6} o aminoalquilo C_{1-6} sustituido, en el que cada grupo sustituido se mono- o poli-sustituye independientemente con grupos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, OJ_1 , SJ_1 , NJ_1J_2 , COOJ_1 , CN , $\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NJ}_1\text{J}_2$, $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{NH})\text{N J}_1\text{J}_2$ o $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{X}=\text{N}(\text{H}))\text{J}_2$, en el que X es O o S, y cada uno de J_1 y J_2 es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , aminoalquilo C_{1-6} o un grupo protector. Para todos los centros quirales, los grupos asimétricos pueden encontrarse en orientación R o S. Dichos nucleótidos bicíclicos se dan a conocer en el documento n° WO 2008/150729. En algunas realizaciones, R^{1*} , R^2 , R^3 , R^5 y R^{5*} se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} sustituido, alquino C_{2-6} o alquino C_{2-6} sustituido, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} sustituido, acilo, acilo sustituido, aminoalquilo C_{1-6} o aminoalquilo C_{1-6} sustituido. En algunas realizaciones, R^{1*} , R^2 , R^3 , R^5 y R^{5*} son hidrógenos. En algunas realizaciones, R^{1*} , R^2 y R^3 son hidrógenos y uno de entre R^5 y R^{5*} o ambos, pueden ser diferentes de hidrógeno tal como se ha indicado anteriormente y en el documento n° WO 2007/134181. En algunas realizaciones, R^{4*} y R^{2*} conjuntamente se refieren a un birradical $\text{C}(\text{R}^a\text{R}^b)-\text{O}-$ (grupo bivalente), en el que R^a y R^b son, cada uno independientemente, halógeno, alquilo C_{1-12} , alquilo C_{1-12} sustituido, alqueno C_{2-12} , alqueno C_{2-12} sustituido, alquino C_{2-12} , alquino C_{2-12} sustituido, alcoxi C_{1-12} , alcoxi C_{1-12} sustituido, OJ_1 , SJ_1 , SOJ_1 , SO_2J_1 , NJ_1J_2 , N_3 , CN , $\text{C}(=\text{O})\text{OJ}_1$, $\text{C}(=\text{O})\text{NJ}_1\text{J}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{J}_1$, $\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NJ}_1\text{J}_2$, $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{NH})\text{NJ}_1\text{J}_2$, $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{NJ}_1\text{J}_2$ o $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{S})\text{NJ}_1\text{J}_2$; o R^a y R^b conjuntamente son $=\text{C}(\text{q}_3)(\text{q}_4)$; q_3 y q_4 son, cada uno independientemente, H, halógeno, alquilo C_{1-12} o alquilo C_{1-12} sustituido; cada grupo sustituido está, independientemente, mono- o poli-sustituido con grupos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} sustituido, alquino C_{2-6} , alquino C_{2-6} sustituido, OJ_1 , SJ_1 , NJ_1J_2 , N_3 , CN , $\text{C}(=\text{O})\text{OJ}_1$, $\text{C}(=\text{O})\text{NJ}_1\text{J}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{J}_1$, $\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NJ}_1\text{J}_2$, $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{NJ}_1\text{J}_2$ o $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{S})\text{NJ}_1\text{J}_2$, y cada J_1 y J_2 es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} sustituido, alquino C_{2-6} , alquino C_{2-6} sustituido, aminoalquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} sustituido o un grupo protector. Dichos compuestos se dan a conocer en el documento n° WO 2009/006478A. En algunas realizaciones, R^{4*} y R^{2*} forman el birradical $-\text{Q}-$, en el que Q es $\text{C}(\text{q}_1)(\text{q}_2)\text{C}(\text{q}_3)(\text{q}_4)$, $\text{C}(\text{q}_1)=\text{C}(\text{q}_3)$, $\text{C}[\text{C}(\text{q}_1)(\text{q}_2)]-\text{C}(\text{q}_3)(\text{q}_4)$ o $\text{C}(\text{q}_1)(\text{q}_2)-\text{C}[\text{C}(\text{q}_3)(\text{q}_4)]$; q_1 , q_2 , q_3 , q_4 son, cada uno independientemente, H, halógeno, alquilo C_{1-12} , alquilo C_{1-12} sustituido, alqueno, alcoxi C_{1-12} sustituido, OJ_1 , SJ_1 , SOJ_1 , SO_2J_1 , NJ_1J_2 , N_3 , CN , $\text{C}(=\text{O})\text{OJ}_1$, $\text{C}(=\text{O})-\text{NJ}_1\text{J}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{J}_1$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NJ}_1\text{J}_2$, $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{NH})\text{NJ}_1\text{J}_2$, $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{NJ}_1\text{J}_2$ o $\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{S})\text{NJ}_1\text{J}_2$; cada J, y J_2 es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , aminoalquilo C_{1-6} o un grupo protector, y opcionalmente en el que, en el caso de que Q sea $\text{C}(\text{q}_1)(\text{q}_2)(\text{q}_3)(\text{q}_4)$ y uno de entre q_3 y q_4 es CH_3 , por lo menos uno de los demás, q_3 o q_4 , o uno de entre q_1 y q_2 , no es H. En algunas realizaciones, R^{1*} , R^2 , R^3 , R^5 y R^{5*} son hidrógenos. Para todos los centros quirales, los grupos asimétricos pueden encontrarse en orientación R o S. Dichos nucleótidos bicíclicos se dan a conocer en el documento n° WO 2008/154401. En algunas realizaciones, R^{1*} , R^2 , R^3 , R^5 y R^{5*} se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} sustituido, alquino C_{2-6} o alquino C_{2-6} sustituido, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} sustituido, acilo, acilo sustituido, aminoalquilo C_{1-6} o aminoalquilo C_{1-6} sustituido. En algunas realizaciones, R^{1*} , R^2 , R^3 , R^5 y R^{5*} son hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{1*} , R^2 y R^3 son hidrógeno y uno de R^5 y R^{5*} o ambos puede ser diferente de hidrógeno, tal como se ha indicado anteriormente, y en el documentos n° WO 2007/134181 o n° WO 2009/067647 (análogos de ácidos nucleicos alfa-L-bicíclicos).
- En algunas realizaciones, el ANB utilizado en los compuestos oligonucleótidos de la invención preferentemente presenta la estructura de fórmula general II:

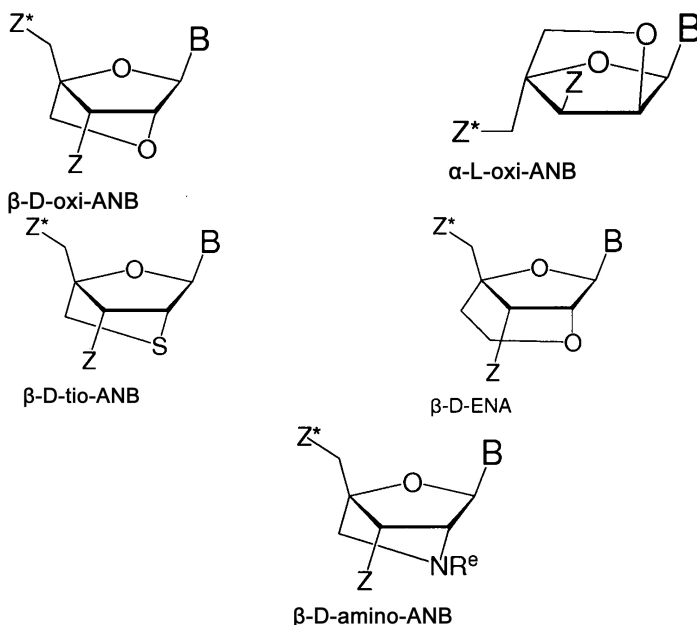


- en la que Y se selecciona de entre el grupo que consiste de $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$, $\text{N}(\text{R}^e)$ y/o $-\text{CH}_2-$; Z y Z^* se seleccionan independientemente de entre un enlace internucleotídico, R^H , un grupo terminal o un grupo protector, B constituye una fracción base nucleotídica natural o no natural (nucleobase) y R^H se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; R^a , R^b , R^c , R^d y R^e se seleccionan, de manera opcionalmente independiente, de entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_{1-12} sustituido opcionalmente, alqueno C_{2-12} sustituido opcionalmente, alquino C_{2-12} sustituido opcionalmente, hidroxilo, alcoxi C_{1-12} , alcóxialquilo C_{2-12} , alqueno C_{2-12} , carboxilo, alcoxi C_{1-12} -carbonilo, alquil C_{1-12} -carbonilo, formilo, arilo, arilo C_{1-12} -carbonilo, arilo C_{1-12} -carbonilo, heteroarilo, heteroarilo C_{1-12} -carbonilo, heteroarilo C_{1-12} -carbonilo, amino, mono- y di-(alquil C_{1-6})amino, carbamoilo, mono- y di-(alquil C_{1-6})amino-carbonilo, amino-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo, mono- y di-(alquil C_{1-6})amino-alquil C_{1-6} -aminocarbonilo, alquil C_{1-6} -

carbonilamino, carbamido, alcanoiloxi C₁₋₆, sulfono, alquil C₁₋₆-sulfoniloxi, nitro, azido, sulfanilo, alquiltio C₁₋₆, halógeno, intercalantes de ADN, grupos fotoquímicamente activos, grupos termoquímicamente activos, grupos quelantes, grupos informadores y ligandos, en los que arilo y heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente y en el que dos sustituyentes germinales R^a y R^b conjuntamente pueden referirse a metileno (=CH₂) sustituido opcionalmente y R^H se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, R^a, R^b, R^c, R^d y R^e se seleccionan opcionalmente de manera independiente de entre el grupo que consiste de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, tal como metilo. Para todos los centros quirales, pueden encontrarse grupos asimétricos en orientación R o S, por ejemplos dos isómeros estereoquímicos ejemplares incluyen las isoformas beta-D y alfa-L, que pueden ilustrarse de la manera siguiente:



A continuación se muestran unidades de ANB ejemplares específicas:



El término "tio-ANB" comprende un nucleótido bloqueado en el que Y en la fórmula general indicada anteriormente se selecciona de entre S o -CH₂-S-. El tio-ANB puede encontrarse en configuración tanto beta-D como alfa-L.

El término "amino-ANB" comprende un nucleótido bloqueado en el que Y en la fórmula general anteriormente indicada se selecciona de entre -N(H)-, N(R)-, CH₂-N(H)- y -CH₂-N(R)-, en el que R se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄. El amino-ANB puede encontrarse en configuración tanto beta-D como alfa-L.

El término "oxi-ANB" comprende un nucleótido bloqueado en el que Y en la fórmula general indicada anteriormente representa -O-. El oxi-ANB puede encontrarse en configuración tanto beta-D como alfa-L.

El término "ENA" comprende un nucleótido bloqueado en el que Y en la fórmula general anteriormente indicada es -CH₂-O- (en el que el átomo de oxígeno de -CH₂-O- se encuentra unido a la posición 2' respecto a la base B). R^e es hidrógeno o metilo.

En algunas realizaciones ejemplares, ANB se selecciona de entre beta-D-oxi-ANB, alfa-L-oxi-ANB, beta-D-amino-ANB y beta-D-tio-ANB, en particular beta-D-oxi-ANB.

Conjugados

La invención proporciona además un conjugado que comprende el compuesto según la invención y por lo menos una fracción no nucleótida o no polinucleótida unida covalentemente a dicho compuesto. El documento n° WO 2007/031091 proporciona ligandos y conjugados adecuados.

En una realización de la invención, el oligonucleótido puede unirse a ligandos/conjugados, que pueden utilizarse, por ejemplo, para incrementar la incorporación celular del oligonucleótido. Dicha conjugación puede tener lugar en las posiciones terminales 5'/3'-OH, aunque los ligandos también pueden en los azúcares y/o las bases. El OH 3' es un sitio preferente para la conjugación de colesterol.

5 En una realización preferente, el oligonucleótido de la invención se conjuga con una fracción que mejora la incorporación *in vivo*, tal como el colesterol.

10 De esta manera, el compuesto oligomérico puede conjugarse, por ejemplo, o formar una quimera con fracciones no nucleótidas o no polinucleótidas, incluyendo ácidos péptido-nucleicos (APN), proteínas (por ejemplo anticuerpos de una proteína diana), macromoléculas, sustancias farmacológicas de bajo peso molecular, cadenas de ácido graso, residuos sacáridos, glucoproteínas, polímeros (por ejemplo polietilenglicol), grupos formadores de micelas, anticuerpos, carbohidratos, grupos de unión a receptor, esteroides, tales como colesterol, polipéptidos, agentes intercalantes tales como un derivado de acridina, un alcohol de cadena larga, un dendrímero, un fosfolípido y otros grupos lipofílicos o combinaciones de los mismos, etc., e igualmente el compuesto oligomérico puede organizarse en estructuras diméricas o dendríticas.

15 En una realización referida al conjugado, la fracción no nucleótida o no polinucleótida consiste o comprende un grupo esterol, tal como colesterol.

20 Entre otras fracciones no nucleótidas o no polinucleótidas tales como las indicadas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, fracciones lipídicas tales como una fracción colesterol, ácido cólico, un tioéter, por ejemplo hexil-S-tritilol, un tiocolesterol, una cadena alifática, por ejemplo residuos dodecanodiol o undecilo, un fosfolípido, por ejemplo dihexadecil-rac-glicerol o 1,2-di-o-hexadecil-rac-glicero-3-h-fosfonato trietilamónico, una poliamina o una cadena de polietilenglicol, un ácido acético adamantano, una fracción palmitilo, una octadecilamina o una fracción hexilamino-carbonil-oxicolesterol.

25 Los oligómeros de la invención pueden conjugarse además con sustancias farmacológicas activas, por ejemplo aspirina, ibuprofeno, un fármaco sulfa, un antidiabético, un antibacteriano o un antibiótico.

30 2. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o un conjugado según la invención y un diluyente, portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

35 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas y de otro tipo que comprenden los compuestos oligonucleótidos de la invención.

40 La composición farmacéutica puede, en una realización, comprender además por lo menos un compuesto reductor de la cantidad de colesterol.

45 Los compuestos reductores de la cantidad de colesterol adecuados pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste de resinas secuestrantes de sales biliares (por ejemplo colestiramina, colestipol e hidrocloreto de colesvelam), inhibidores de la HMGCoA-reductasa (por ejemplo lovastatina, cerivastatina, pravastatina, atorvastatina, simvastatina y fluvastatina), ácido nicotínico, derivados del ácido fibríco (por ejemplo clofibrato, gemfibrozil, fenofibrato, bezafibrato y ciprofibrato), probucol, neomicina, dextrotiroxina, esteroides de estanol vegetales, inhibidores de la absorción del colesterol (por ejemplo ezetimiba), implitapida, inhibidores de los transportadores de los ácidos biliares (transportadores apicales de ácidos biliares dependientes del sodio), reguladores de CYP7a hepático, terapéuticos de sustitución de estrógenos (por ejemplo tamoxifeno) y antiinflamatorios (por ejemplo glucocorticoides). Las combinaciones con estatinas pueden resultar particularmente preferentes.

50 Entre los ejemplos de estatinas se incluyen AtorvastatinTM, CerivastatinTM, FluvastatinTM, LovastatinTM, MevastatinTM, PitavastatinTM, PravastatinTM, RosuvastatinTM y SimvastatinTM.

55 La utilización combinada del compuesto de la invención y las estatinas pueden permitir una reducción de la dosis de las estatinas, superando de esta manera los efectos secundarios asociados a la administración habitual de las estatinas, entre los que se incluyen, por ejemplo, mialgias, calambres musculares, síntomas gastrointestinales, trastornos de enzimas hepáticas, miositis, miopatía, rabdomiolisis (la degradación patológica del músculo esquelético) que puede conducir a insuficiencia cardíaca aguda al dañar al riñón los productos de degradación del músculo.

60 Los fibratos, una clase de ácidos carboxílicos anfipáticos, son una clase alternativa de compuestos que con frecuencia se combinan con la utilización de estatinas, a pesar de la frecuencia incrementada de rabdomiolisis que ha sido informada con la utilización combinada de estatinas y fibratos. Por lo tanto, la composición según la invención puede comprender además fibratos y opcionalmente estatinas.

65

En otra realización, las composiciones de la invención pueden contener uno o más compuestos antisentido, particularmente oligonucleótidos, con diana en un primer ácido nucleico, y uno o más compuestos antisentido adicionales con diana en un segundo ácido nucleico diana.

- 5 En un método según la invención pueden utilizarse dos o más compuestos combinados conjuntamente o secuencialmente.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos oligoméricos según la invención y compuestos adicionales capaces de modular los niveles en el suero sanguíneo de colesterol, tales como los moduladores de PCSK9, en particular los oligonucleótidos antisentido (oligómeros) con diana en ácidos nucleicos de PCSK9 diana, tales como los dados a conocer en el documento nº WO 2008/043753.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos oligoméricos según la invención y compuestos adicionales capaces de modular los niveles en el suero sanguíneo de colesterol, tales como los moduladores de FABP4, en particular los oligonucleótidos antisentido (oligómeros) con diana en ácidos nucleicos de FABP4 diana, tales como los dados a conocer en la solicitud provisional de patente US nº 60/969.016.

3. APLICACIONES

20 Se proporcionan además métodos de modulación de la expresión de la apolipoproteína B en células o tejidos que comprenden poner en contacto dichas células o tejidos con uno o más de los compuestos o composiciones de oligonucleótidos de la invención. Se dan a conocer además métodos de tratamiento de un animal o de un ser humano, que se sospecha que presenta o es propenso a presentar una enfermedad o condición asociada a la expresión de la apolipoproteína B, mediante la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más de los compuestos o composiciones de oligonucleótidos de la invención. Además, se proporcionan métodos de utilización de compuestos oligonucleótidos para la inhibición de la expresión de la apolipoproteína B y para el tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad de la apolipoproteína B. Son ejemplos de dichas enfermedades, diferentes tipos de desequilibrio de colesterol-HDL-LDL, dislipemias, por ejemplo la hiperlipemia combinada familiar (HLCF), la hiperlipemia adquirida, la hipercolesterolemia, la hipercolesterolemia resistente a estatinas, la enfermedad arterial coronaria (EAC), la enfermedad cardíaca coronaria (ECC) y la aterosclerosis.

En una realización preferente, se tratan las fases agudas de dichas enfermedades, tales como el tratamiento de síndromes coronarios agudos o el tratamiento de pacientes con diagnóstico reciente de una de dichas enfermedades, en los que el tratamiento con otros medicamentos todavía no resulta eficaz.

La invención proporciona además la utilización de un compuesto o conjugado tal como se define en la presente memoria para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de los niveles anormales de Apo-B100 o de una enfermedad o condiciones correlacionada con los mismos.

La invención proporciona además un medicamento que comprende el compuesto o conjugado según la invención para el tratamiento de los niveles anormales de Apo-B100 o una enfermedad o condición correlacionada con los mismos.

En una realización, las enfermedades o condiciones correlacionadas con los niveles anormales de Apo-B100 pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste de: aterosclerosis, hipercolesterolemia o hiperlipemia, por ejemplo los síndromes coronarios agudos.

La invención proporciona además un método de tratamiento de un sujeto que sufre de una enfermedad o condición seleccionada de entre aterosclerosis, hipercolesterolemia e hiperlipemia, comprendiendo el método la etapa de administrar una composición farmacéutica o conjugado tal como se define en la presente memoria en un sujeto que lo requiere.

La invención proporciona además un método para la regulación negativa de la apolipoproteína B, comprendiendo el método la etapa de administrar una composición farmacéutica o conjugado tal como se define en la presente memoria en un sujeto, tal como un sujeto que sufre de una condición médica seleccionada de entre el grupo que consiste de: aterosclerosis, hipercolesterolemia o hiperlipemia o síndrome coronario agudo.

Sales

El compuesto oligomérico puede utilizarse en una diversidad de sales farmacéuticamente aceptables. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del oligonucleótido de ANB y muestran efectos toxicológicos no deseados mínimos. Pueden formarse ejemplos no limitativos de dichas sales con sales orgánicas de aminoácido y de adición de base formadas con cationes metálicos tales como cinc, calcio, bismuto, bario, magnesio, aluminio, cobre, cobalto, níquel, cadmio, sodio, potasio y similares, o con un catión formado de amonio, N,N-dibencililén-diamina, D-glucosamina, tetraetilamonio o etilendiamina, o combinaciones, por ejemplo una sal tanato de cinc o similar.

Dichas sales se forman a partir del compuesto oligomérico que presenta un grupo fosforodiéster y/o grupos fosforotioato y son, por ejemplo, sales con bases adecuadas. Entre dichas sales se incluyen, por ejemplo, sales de metal no tóxicas que se derivan de metales de los grupos Ia, Ib, IIa e IIb del sistema periódico de los elementos, en particular sales de metal alcalino adecuadas, por ejemplo sales de litio, sodio o potasio, o sales de metal alcalino-térreo, por ejemplo sales de magnesio o calcio. Se incluyen además sales de cinc y de amonio y también sales que se forman con aminos orgánicas adecuadas, tales como mono-, di- o tri-alkilaminas no sustituidas o sustituidas con hidroxilo, en particular mono-, di- o tri-alkilaminas, o con compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo con N-metil-N-etilamina, dietilamina, trietilamina, mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-alkilo inferior)aminas, tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina o tris(hidroximetil)metilamina, N,N-dialkilo inferior-N-(hidroxialkilo inferior)aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina o tri-(2-hidroxi-etil)amina o N-metil-D-glucamina, o compuestos de amonio cuaternario, tales como sales de tetrabutyl-amonio. Las sales de litio, las sales de sodio, las sales de magnesio, las sales de cinc o las sales de potasio resultan preferentes, siendo las sales de sodio particularmente preferentes.

15 Profármacos

En una realización, el oligonucleótido ANB puede encontrarse en forma de un profármaco. Los oligonucleótidos son iones cargados negativamente. Debido a la naturaleza lipofílica de las membranas celulares, la incorporación celular de los oligonucleótidos se encuentra reducida en comparación con equivalentes neutros o lipofílicos. Este "impedimento" de la polaridad puede evitarse mediante la utilización del enfoque de profármaco (ver, por ejemplo, Crooke R.M., 1998, en: Crooke S.T. Antisense Research and Application, Springer-Verlag, Berlin, Alemania, vol. 131, páginas 103-140). En dicho enfoque, el compuesto oligomérico se prepara de una manera protegida, de manera que el compuesto oligomérico es neutro al administrarlo. Estos grupos de protección se diseñan de manera que puedan eliminarse al ser incorporado el oligonucleótido ANB por las células. Son ejemplos de dichos grupos de protección, S-acetiltioetilo (SATE) o S-pivaloiltioetilo (t-butyl-SATE). Dichos grupos de protección son resistentes a nucleasas y son eliminados selectivamente dentro de la célula.

5. EJEMPLOS

30 *Ejemplo 1: síntesis de monómero de ANB y de oligonucleótido, ensayos de estabilidad, medición del colesterol, cuantificación del nivel de ARNm, cribado de oligos, FQ/FD in vivo.*

Se llevó a cabo la síntesis de monómeros de ANB y de oligonucleótido utilizando la metodología indicada en los Ejemplos 1 y 2 del documento nº WO 2008/113830. La estabilidad de los oligonucleótidos de ANB en plasma humano o de rata se sometió a ensayo utilizando la metodología indicada en el Ejemplo 4 del documento nº WO 2007/112754. La medición de los niveles de colesterol en plasma se llevó a cabo según el Ejemplo 3 del documento nº WO 2008/113830. La medición de los niveles de ARNm se llevó a cabo según el Ejemplo 4 del documento nº WO 2008/113830. El cribado de los oligonucleótidos con diana en el ARNm de apoB-100 y sobre los niveles de colesterol en animales se llevó a cabo siguiendo la metodología indicada en los Ejemplos 5 a 8 del documento nº WO 2008/113830.

El método de comparación entre especies de las relaciones FQ/FD *in vivo* ha sido descrito por Yu et al. (Biochemical Pharmacology (nov. 14), 2008, y en Field Drug Metab. Dispos. 35(3):460-8, marzo de 2007).

45 *Ejemplo 2: oligonucleótidos útiles en la invención*

Se presentan ejemplos de oligonucleótidos útiles en la presente invención en la Tabla 2, a continuación:

Tabla 2

| Sustancia de ensayo | Longitud | Sec. diana |
|---------------------|----------|-----------------------|
| SEC ID nº 1 | 14 | 5'-TCTGAAGTCCATGA-3' |
| SEC ID nº 2 | 14 | 5'-GGATCAAATATAAG-3' |
| SEC ID nº 3 | 14 | 5'-GTTGACACTGTCTG-3' |
| SEC ID nº 4 | 12 | 5'-GTTGACACTGTC-3' |
| SEC ID nº 5 | 14 | 5'-GACTGCCTGTTCTC-3' |
| SEC ID Nº 6 | 13 | 5'-CGTTGGAGTAAGC-3' |
| SEC ID nº 7 | 14 | 5'-GCGTTGGAGTAAGC-3' |
| SEC ID nº 8 | 14 | 5'-CTCTGTGATCCAGG-3' |
| SEC ID nº 9 | 14 | 5'-GGACTCTGTGATCC-3' |
| SEC ID nº 10 | 14 | 5'-CTGTTTGAGGGACT-3' |
| SEC ID nº 11 | 14 | 5'-GAGATGGCAGATGG-3' |
| SEC ID nº 12 | 14 | 5'-GCTGGTGTGGCCAC-3' |
| SEC ID nº 13 | 13 | 5'-CAGATCCTTGCCAC-3' |
| SEC ID nº 14 | 14 | 5'-CCAGATCCTTGCCAC-3' |
| SEC ID nº 15 | 12 | 5'-ACCTTTTGAGAC-3' |

ES 2 572 361 T3

| | | |
|--------------|----|---|
| SEC ID nº 16 | 14 | 5'-CAATGTTCCAGACTG-3' |
| SEC ID nº 17 | 14 | 5'-CCTGCAATGTTCCAG-3' |
| SEC ID nº 18 | 14 | 5'-TAGGGCTGTAGCTG-3' |
| SEC ID nº 19 | 14 | 5'-GTTGGTCTACTTCA-3' |
| SEC ID nº 20 | 14 | 5'-CCAACCAATTTCTC-3' |
| SEC ID nº 21 | 14 | 5'-GTCAATTGTAAAGG-3' |
| SEC ID nº 22 | 14 | 5'-GTTTAAGAAATCCA-3' |
| SEC ID nº 23 | 12 | 5'-CTTAGTGTTAGC-3' |
| SEC ID nº 24 | 12 | 5'-GGTTCTTAGTGT-3' |
| SEC ID nº 25 | 14 | 5'-CTGGTTCTTAGTGT-3' |
| SEC ID nº 26 | | 5'- Gs omCs oaststsgsgstastsTs omCs oAo-3' |
| SEC ID nº 27 | | 5'- Ts omCs oTs ogsasasgstscscsas Ts oGs oAo-3' |
| SEC ID nº 28 | | 5'- Gs oGs oAs otscsasasastsasts As oAs oGo -3' |
| SEC ID nº 29 | | 5'- Gs oTs oTs ogsascsascstsgsts mCs oTs oGo-3' |
| SEC ID nº 30 | | 5'- mCsoAsoAsotsgststscsasgsasmCsoTsoGo-3' |
| SEC ID nº 31 | | 5'- Gs oAs omCs otsgscstsgststs mCs oTs omCo-3' |
| SEC ID nº 32 | | 5'- mCs oGs oTs otsgsgsasgstsasGs omCo-3' |
| SEC ID nº 33 | | 5'- Gs omCs oGs otstsgsgsasgstsasAs oGoomCo-3' |
| SEC ID nº 34 | | 5'-mCsoTsomCsoTsg tsgsastscscsAsoGsoGo-3' |
| SEC ID nº 35 | | 5'- GsoGsoAsocstscstsgstsgsasTsomCsoCo-3' |
| SEC ID nº 36 | | 5'- mCsoTsoGsoTststsgsasgsAsomCsoTo-3' |
| SEC ID nº 37 | | 5'- GsoAsoGsoastsgsgscsasgsasTsoGsoGo-3' |
| SEC ID nº 38 | | 5'- GsomCsoTsoogsgstsgs tstsgscsmCsoAsomCo-3' |
| SEC ID nº 39 | | 5'- mCsoAsoGsoastscscststsgscsAsomCo -3' |
| SEC ID nº 40 | | 5'- mCsoAsoGsoastscscststsgsmCsoAsomCo-3' |
| SEC ID nº 41 | | 5'- Gs oTs otsgsascsascstsgsTs omCo -3' |
| SEC ID nº 42 | | 5'-AsomCsocs tstststsgsasgsAsomCo -3' |
| SEC ID nº 43 | | 5'-mCsoAsoGsoastsgscsasastsgststsmCsoAsoGo -3' |
| SEC ID nº 44 | | 5'- TsoAsoGsoogsgscstsgstsgsmCsoTsoGo -3' |
| SEC ID nº 45 | | 5'- GsoTsoTsoogsgstscstscststsmCsoAo-3' |
| SEC ID nº 46 | | 5'-mCsoAsoAsoascscsasasts tstsmCsoTsomCo-3' |
| SEC ID nº 47 | | 5'- GsoTsoAsoaststsgstsasAsAsoGsoGo-3' |
| SEC ID nº 48 | | 5'- GsoTsoTsoastsgstsgststsmCsoAsoGo-3' |
| SEC ID nº 49 | | 5'- mCsoTsoastsgstsgststsmCsoAo -3' |
| SEC ID nº 50 | | 5'- GsoGsoTstscststsgststsmCsoAo -3' |
| SEC ID nº 51 | | 5'- mCsoTsoGsoaststscstststsmCsoAo -3' |
| SEC ID nº 52 | | 5'-GGTATTCAGTGTGATG-3' |
| SEC ID nº 53 | | 5'-ATTGGTATTCAGTGTG-3' |
| SEC ID nº 54 | | 5'-TTGTTCTGAATGTCCA-3' |
| SEC ID nº 55 | | 5'-TCTTGTCTGAATGTC-3' |
| SEC ID nº 56 | | 5'-TGGTATTCAGTGTGAT-3' |
| SEC ID nº 57 | | 5'-TTGGTATTCAGTGTGA-3' |
| SEC ID nº 58 | | 5'-CATTGGTATTCAGTGT-3' |
| SEC ID nº 59 | | 5'-GCATTGGTATTCAGTG-3' |
| SEC ID nº 60 | | 5'-AGCATTGGTATTCAGT-3' |
| SEC ID nº 61 | | 5'-CAGCATTGGTATTCAG-3' |
| SEC ID nº 62 | | 5'-TCAGCATTGGTATTC-3' |
| SEC ID nº 63 | | 5'-TTCAGCATTGGTATTC-3' |
| SEC ID nº 64 | | 5'-GTTCCAGCATTGGTATT-3' |
| SEC ID nº 65 | | 5'-AGTTCAGCATTGGTAT-3' |
| SEC ID nº 66 | | 5'-AAGTTCAGCATTGGTA-3' |
| SEC ID nº 67 | | 5'-AAAGTTCAGCATTGGT-3' |
| SEC ID nº 68 | | 5'-ATTTCCATTAAGTTCT-3' |
| SEC ID nº 69 | | 5'-GGTATTTCCATTAAGT-3' |
| SEC ID nº 70 | | 5'-GACTCAATGGAAAAGT-3' |
| SEC ID nº 71 | | 5'-ATGACTCAATGGAAA-3' |
| SEC ID nº 72 | | 5'-GCTAACACTAAGAACC-3' |
| SEC ID nº 73 | | 5'-CACTAAGAACCAGAAG-3' |
| SEC ID nº 74 | | 5'-CTAAGAACCAGAAGAT-3' |
| SEC ID nº 75 | | 5'-TGAATCGGGTCGCATC-3' |
| SEC ID nº 76 | | 5'-TGAATCGGGTCGCATT-3' |

ES 2 572 361 T3

| | |
|---------------|--|
| SEC ID nº 77 | 5'-GUCAUCACACUGAAUACCAAU-3' |
| SEC ID nº 78 | 5'-AUJGGUUAUUCAGUGUGAUGACAC-3' |
| SEC ID nº 79 | 5'-GsGsTsaststscsasgtsgstsGsAsTsg-3' |
| SEC ID nº 80 | 5'-AsTsTsgsgtsaststscsasgsTsGsTsg-3' |
| SEC ID nº 81 | 5'-AsTsTsGsgtsaststscsasgsTsGsTsg-3' |
| SEC ID nº 82 | 5'-TsTsGsTstscstsgsasastsgsTs MeCs MeCsa-3' |
| SEC ID nº 83 | 5'-Ts MeCsTsTsgtstscstsgsasasTsGsTsc-3' |
| SEC ID nº 84 | 5'-MeCsAsTsTsgsgtsaststscsasGsTsGst-3' |
| SEC ID nº 85 | 5'-Gs MeCsAsTstsgsgtsaststscsAsGsTsg-3' |
| SEC ID nº 86 | 5'-AsGs MeCsAststsgsgtsaststs MeCsAsGst-3' |
| SEC ID nº 87 | 5'-MeCsAsGscsaststsgsgtsaststs MeCsAsg-3' |
| SEC ID nº 88 | 5'-MeCsAsGs MeCsaststsgsgtsaststs MeCsAsg-3' |
| SEC ID nº 89 | 5'-AsTsTsTscscsaststsasasgsTsTs MeCst-3' |
| SEC ID nº 90 | 5'-GsGsTsAstststscscsaststsAsAsGst-3' |
| SEC ID nº 91 | 5'-GsAs MeCsTscsasastsgsgsasasAsAsGst-3' |
| SEC ID nº 92 | 5'-AsTsGsAscstscsasastsgsgAsAsAsa-3' |
| SEC ID nº 93 | 5'-Gs MeCsTsAsascscscstsasasgsAsAs MeCsc-3' |
| SEC ID nº 94 | 5'-MeCsAs MeCsTsasasgsasascscsasGsAsAsg-3' |
| SEC ID nº 95 | 5'-MeCsTsAsAsgsasascscsasgsasAsGsAst-3' |
| SEC ID nº 96 | 5'-TsGsAsAstscsgsgsgtsccsgs MeCsAsTsc-3' |
| SEC ID nº 97 | 5'-TsGsAsAstscsgsgsgtsccsgs MeCsAsTst-3' |
| SEC ID nº 98 | 5'-CAGC ATTG GTAT TCAG-3' |
| SEC ID nº 99 | 5'-CAGC ATTG GTAT TCA-3' |
| SEC ID nº 100 | 5'-AGCA TTGG TATT CAG-3' |
| SEC ID nº 101 | 5'-CAGC ATTG GTAT TC-3' |
| SEC ID nº 102 | 5'-AGCA TTGG TATT CA-3' |
| SEC ID nº 103 | 5'-GCAT TGGT ATTC AG-3' |
| SEC ID nº 104 | 5'-CAGC ATTG GTAT T-3' |
| SEC ID nº 105 | 5'-AGCA TTGG TATT C-3' |
| SEC ID nº 106 | 5'-GCAT TGGT ATTC A-3' |
| SEC ID nº 107 | 5'-CATT GGTA TTCA G-3' |
| SEC ID nº 108 | 5'-CAGC ATTG GTAT-3' |
| SEC ID nº 109 | 5'-AGCA TTGG TATT-3' |
| SEC ID nº 110 | 5'-GCAT TGGT ATTC-3' |
| SEC ID nº 111 | 5'-CATT GGTA TTCA-3' |
| SEC ID nº 112 | 5'-ATTG GTAT TCAG-3' |
| SEC ID nº 113 | 5'- AsGs MeCsaststsgsgtsaststs MeCsAsg-3' |
| SEC ID nº 114 | 5'-AsGs MeCsaststsgsgtsaststs MeCsA-3' |
| SEC ID nº 115 | 5'-AGs MeCsaststsgsgtsaststs MeCsA-3' |
| SEC ID nº 116 | 5'-AsGMeCsaststsgsgtsaststs MeCsA-3' |
| SEC ID nº 117 | 5'-AsGs MeCaststsgsgtsaststs MeCsA-3' |
| SEC ID nº 118 | 5'-AsGs MeCsaststsgsgtsaststs MeCsA-3' |
| SEC ID nº 119 | 5'-AsGs MeCsaststsgsgtsaststsTMeCsA-3' |
| SEC ID nº 120 | 5'-AsGs MeCsaststsgsgtsaststsTMe sCA-3' |
| SEC ID nº 121 | 5'-AGs MeCsaststsgsgtsaststs MeCA-3' |
| SEC ID nº 122 | 5'-AGMeCsaststsgsgtsaststsTMeCA-3' |
| SEC ID nº 123 | 5'-Gs MeCsaststsgsgtsaststs MeCsA-3' |
| SEC ID nº 124 | 5'-GMeCsaststsgsgtsaststs MeCsA-3' |
| SEC ID nº 125 | 5'-Gs MeCaststsgsgtsaststsMeCsA-3' |
| SEC ID nº 126 | 5'-Gs MeCsaststsgsgtsaststs MeCsA-3' |
| SEC ID nº 127 | 5'-Gs MeCsaststsgsgtsaststsTMeCsA-3' |
| SEC ID nº 128 | 5'-Gs MeCsaststsgsgtsaststsTMe sCA-3' |
| SEC ID nº 129 | 5'-GMeCsaststsgsgtsaststs MeCA-3' |
| SEC ID nº 130 | 5'-GMeCsaststsgsgtsaststsTMeCA-3' |
| SEC ID nº 131 | 5'-Gs MeCsaststsgsgtsaststs MeC-3' |
| SEC ID nº 132 | 5'-GMeCsaststsgsgtsaststs MeC-3' |
| SEC ID nº 133 | 5'-Gs MeCaststsgsgtsaststs MeC-3' |
| SEC ID nº 134 | 5'-Gs MeCsaststsgsgtsaststs MeC-3' |
| SEC ID nº 135 | 5'-Gs MeCsaststsgsgtsaststsTMeC-3' |
| SEC ID nº 136 | 5'-GMeCsaststsgsgtsaststsTMeC-3' |
| SEC ID nº 137 | 5'-GMeCaststsgsgtsastTMeC-3' |

En las SEC ID nº 26 a nº 51 y nº 113 a nº 137, las letras mayúsculas indican unidades de análogo de nucleótido (ANB), el superíndice "o" indica oxi-ANB, "m" o "Me" indica metil-C-ANB y el subíndice "s" representa un enlace fosforotioato. La ausencia de "s" indica un enlace fosfodiéster.

5 *Ejemplo 3: separación de lipoproteínas mediante electroforesis en gel de agarosa*

Se separaron diferentes fracciones de lipoproteínas mediante electroforesis en gel de agarosa para la separación de lipoproteínas (geles Sebia). Se separaron las lipoproteínas según carga y se visualizaron utilizando la tinción negro Sudán y se cuantificaron utilizando el análisis de barrido densitométrico.

10 *Ejemplo 4: efecto y duración de una única dosis de SEC ID nº 26 y SEC ID nº 41 en ratones C57BU6J hembra.*

15 En el presente estudio se examinó el efecto y la duración de una única dosis a dos concentraciones diferentes de SEC ID nº 26 o SEC ID nº 41 sobre el colesterol total, así como sobre el colesterol no HDL y HDL en las fracciones de lipoproteína. Se administró SEC ID nº 26 a las concentraciones 1, 2,5 o 5 mg/kg y SEC ID nº 41 a las concentraciones 1, 2,5, 5 o 10 mg/kg mediante inyecciones intravenosas y subcutáneas en ratones C57BL/6J hembra. Se midió el colesterol total en diferentes puntos temporales tras la inyección de oligonucleótido (días 1, 3, 5, 8, 16, 24 y 32) y se determinó el perfil de lipoproteínas utilizando geles Sebia un día después de la inyección del oligonucleótido.

20 El colesterol total se redujo rápidamente con un efecto máximo dependiente de la dosis de 40% a 90% obtenido tras 2 a 3 días (figura 1). El efecto se redujo lentamente y el colesterol total volvió al nivel de línea base entre 16 y 32 días después de la inyección.

25 El colesterol total en suero se había reducido de manera dependiente de la dosis un día después de la inyección. El efecto sobre la HDL fue menor y para la SEC ID nº 41, el incremento de la dosis de 1 a 10 mg/kg presentó sólo un efecto menor sobre la HLD, indicando un efecto específico sobre no HDL un día después de la inyección (figura 2).

30 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Santaris Pharma A/S

<120> UTILIZACIÓN DE OLIGÓMEROS DE ANB ANTISENTIDO DE APOB PARA EL TRATAMIENTO DE SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

35 <130> 1085 WO

<150> 61/141848
<151> 2008-12-31

40 <160> 137

<170> PatentIn versión 3.3

45 <210> 1
<211> 14
<212> ADN
<213> Artificial

50 <220>
<223> Secuencia de oligómero

<400> 1
tctgaagtcc atga 14

55 <210> 2
<211> 14
<212> ADN
<213> Artificial

60 <220>
<223> Secuencia de oligómero

<400> 2
ggatcaaata taag 14

65

<210> 3
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 3
 10 gttgacactg tctg 14
 <210> 4
 <211> 12
 <212> ADN
 15 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 20 <400> 4
 gttgacactg tc 12
 <210> 5
 <211> 14
 25 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 30 <400> 5
 gactgcctgt tctc 14
 <210> 6
 <211> 13
 35 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 40 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 6
 cgttggagta agc 13
 45 <210> 7
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Artificial
 50 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 7
 55 gcgttgagat aagc 14
 <210> 8
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Artificial
 60 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 8
 65 ctctgtgatc cagg 14

<210> 9
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 9
 10 ggactctgtg atcc 14
 <210> 10
 <211> 14
 <212> ADN
 15 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 20 <400> 10
 ctgtttgagg gact 14
 <210> 11
 <211> 14
 25 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 30 <400> 11
 gagatggcag atgg 14
 <210> 12
 <211> 14
 35 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 40 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 12
 gctggtgttg ccac 14
 <210> 13
 <211> 13
 <212> ADN
 <213> Artificial
 50 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 13
 55 cagatccttg cac 13
 <210> 14
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Artificial
 60 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 14
 65 ccagatcctt gcac 14

| | | |
|----|------------------------------|----|
| | <210> 15 | |
| | <211> 12 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Artificial | |
| 5 | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 15 | |
| 10 | acctttgag ac | 12 |
| | <210> 16 | |
| | <211> 14 | |
| | <212> ADN | |
| 15 | <213> Artificial | |
| | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 16 | |
| 20 | caatgtcag actg | 14 |
| | <210> 17 | |
| | <211> 14 | |
| 25 | <212> ADN | |
| | <213> Artificial | |
| | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| 30 | <400> 17 | |
| | cctgcaatgt tcag | 14 |
| | <210> 18 | |
| 35 | <211> 14 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Artificial | |
| | <220> | |
| 40 | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 18 | |
| | tagggctgta gctg | 14 |
| 45 | <210> 19 | |
| | <211> 14 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Artificial | |
| 50 | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 19 | |
| 55 | gttggtctac ttca | 14 |
| | <210> 20 | |
| | <211> 14 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Artificial | |
| 60 | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 20 | |
| 65 | ccaaccaatt tctc | 14 |

<210> 21
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 21
 10 gtcaattgta aagg 14
 <210> 22
 <211> 14
 <212> ADN
 15 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 22
 20 gttaagaaa tcca 14
 <210> 23
 <211> 12
 25 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 23
 30 cttagtgta gc 12
 <210> 24
 <211> 12
 35 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 40 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 24
 ggttcttagt gt 12
 <210> 25
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Artificial
 50 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 25
 55 ctggttctta gtgt 14
 <210> 26
 <211> 13
 <212> ADN
 <213> Artificial
 60 <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
 <220>
 65 <221> misc_feature
 <222> (1)..(13)

- <223> Enlaces fosforotioato
- <220>
<221> misc_feature
5 <222> (1)..(2)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
<221> misc_feature
10 <222> (2)..(2)
<223> ANB 5-metil-citosina
- <220>
<221> misc_feature
15 <222> (11)..(13)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
<221> misc_feature
20 <222> (12)..(12)
<223> ANB 5-metil-citosina
- <400> 26
gcattggtat tca 13
- 25 <210> 27
<211> 14
<212> ADN
<213> Artificial
- 30 <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- <220>
<221> misc_feature
35 <222> (1)..(14)
<223> Enlaces fosforotioato
- <220>
<221> misc_feature
40 <222> (1)..(3)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
<221> misc_feature
45 <222> (2)..(2)
<223> ANB 5-metil-citosina
- <220>
<221> misc_feature
50 <222> (12)..(14)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <400> 27
tctgaagtc atga 14
- 55 <210> 28
<211> 14
<212> ADN
60 <213> Artificial
- <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- 65 <220>
<221> misc_feature

- <222> (1) .. (14)
 <223> Enlaces fosforotioato
- 5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(14)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 15 <400> 28
 ggatcaaata taag 14
- <210> 29
 <211> 14
 <212> ADN
 20 <213> Artificial
- <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (14)
 <223> Enlaces fosforotioato
- 30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(14)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 40 <400> 29
 gttgacactg tctg 14
- <210> 30
 <211> 14
 45 <212> ADN
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- 50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(14)
 <223> Enlaces fosforotioato
- 55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 60 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> ANB 5-metil-citosina
- 65

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(14)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> ANB 5-metil-citosina
 10
 <400> 30
 caatgcctgt tctc 14
 <210> 31
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Artificial
 20
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(14)
 <223> Enlaces fosforotioato
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (3)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3) .. (3)
 <223> ANB 5-metil-citosina
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(14)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> ANB 5-metil-citosina
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> ANB 5-metil-citosina
 50
 <400> 31
 gactgcctgt tctc 14
 55
 <210> 32
 <211> 13
 <212> ADN
 <213> Artificial
 60
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(13)
 65

- <223> Enlaces fosforotioato
- <220>
- <221> misc_feature
- 5 <222> (1)..(3)
- <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
- 10 <221> misc_feature
- <222> (1)..(1)
- <223> ANB 5-metil-citosina
- <220>
- 15 <221> misc_feature
- <222> (12)..(13)
- <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
- 20 <221> misc_feature
- <222> (13)..(13)
- <223> ANB 5-metil-citosina
- <400> 32
- 25 cggttgagta agc 13
- <210> 33
- <211> 14
- <212> ADN
- 30 <213> Artificial
- <220>
- <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- 35 <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1)..(14)
- <223> Enlaces fosforotioato
- 40 <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1)..(3)
- <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 45 <220>
- <221> misc_feature
- <222> (2)..(2)
- <223> ANB 5-metil-citosina
- 50 <220>
- <221> misc_feature
- <222> (12)..(14)
- <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 55 <220>
- <221> misc_feature
- <222> (14)..(14)
- <223> ANB 5-metil-citosina
- <400> 33
- 60 gcgttgagta aagc 14
- <210> 34
- <211> 14
- 65 <212> ADN

<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB

5 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(14)
<223> Enlaces fosforotioato

10 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> ANB 5-metil-citosina

20 <220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(14)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB

25 <220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> ANB 5-metil-citosina

30 <400> 34
ctctgtgatc cagg 14

35 <210> 35
<211> 14
<212> ADN
<213> Artificial

40 <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB

45 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(14)
<223> Enlaces fosforotioato

50 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB

55 <220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(14)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB

60 <220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(14)
<223> ANB 5-metil-citosina

<400> 35
ggactctgtg atcc 14

65 <210> 36
<211> 14

- <212> ADN
<213> Artificial
- <220>
5 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(14)
10 <223> Enlaces fosforotioato
- <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
15 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
20 <223> ANB 5-metil-citosina
- <220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(14)
25 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
30 <223> ANB 5-metil-citosina
- <400> 36
ctgtttgagg gact 14
- 35 <210> 37
<211> 14
<212> ADN
<213> Artificial
- 40 <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- <220>
<221> misc_feature
45 <222> (1)..(14)
<223> Enlaces fosforotioato
- <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
50 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
- 55 <221> misc_feature
<222> (12)..(14)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <400> 37
60 gagatggcag atgg 14
- <210> 38
<211> 14
<212> ADN
65 <213> Artificial

- <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- 5 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(14)
<223> Enlaces fosforotioato
- 10 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 15 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> ANB 5-metil-citosina
- 20 <220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(14)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 25 <220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> ANB 5-metil-citosina
- 30 <220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> ANB 5-metil-citosina
- 35 <400> 38
gctggtgttg ccac 14
- 40 <210> 39
<211> 13
<212> ADN
<213> Artificial
- <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- 45 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(13)
<223> Enlaces fosforotioato
- 50 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 55 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> ANB 5-metil-citosina
- 60 <220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(13)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 65 <220>
<221> misc_feature

| | | |
|----|--|----|
| | <222> (13)..(13) | |
| | <223> ANB 5-metil-citosina | |
| 5 | <400> 39 cagatccttg cac | 13 |
| | <210> 40 | |
| | <211> 14 | |
| | <212> ADN | |
| 10 | <213> Artificial | |
| | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB | |
| 15 | <220> | |
| | <221> misc_feature | |
| | <222> (1) .. (14) | |
| | <223> Enlaces fosforotioato | |
| 20 | <220> | |
| | <221> misc_feature | |
| | <222> (1)..(3) | |
| | <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB | |
| 25 | <220> | |
| | <221> misc_feature | |
| | <222> (1)..(2) | |
| | <223> ANB 5-metil-citosina | |
| 30 | <220> | |
| | <221> misc_feature | |
| | <222> (12) .. (14) | |
| | <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB | |
| 35 | <220> | |
| | <221> misc_feature | |
| | <222> (12)..(12) | |
| | <223> ANB 5-metil-citosina | |
| 40 | <220> | |
| | <221> misc_feature | |
| | <222> (14) .. (14) | |
| | <223> ANB 5-metil-citosina | |
| 45 | <400> 40 ccagatcctt gcac | 14 |
| | <210> 41 | |
| | <211> 12 | |
| 50 | <212> ADN | |
| | <213> Artificial | |
| | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB | |
| 55 | <220> | |
| | <221> misc_feature | |
| | <222> (1)..(12) | |
| | <223> Enlaces fosforotioato | |
| 60 | <220> | |
| | <221> misc_feature | |
| | <222> (1)..(2) | |
| | <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB | |
| 65 | | |

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(12)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> ANB 5-metil-citosina
 10
 <400> 41
 gttgacactg tc 12
 <210> 42
 <211> 12
 <212> ADN
 <213> Artificial
 15
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(12)
 <223> Enlaces fosforotioato
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> ANB 5-metil-citosina
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(12)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> ANB 5-metil-citosina
 45
 <400> 42
 accttttgag ac 12
 50
 <210> 43
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Artificial
 55
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
 60
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(14)
 <223> Enlaces fosforotioato
 65
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(3)

- <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
<221> misc_feature
5 <222> (1)..(2)
<223> ANB 5-metil-citosina
- <220>
<221> misc_feature
10 <222> (12) .. (14)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
<221> misc_feature
15 <222> (12)..(12)
<223> ANB 5-metil-citosina
- <400> 43
20 cctgcaatgt tcag 14
- <210> 44
<211> 14
<212> ADN
<213> Artificial
25
- <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- <220>
30 <221> misc_feature
<222> (1) .. (14)
<223> Enlaces fosforotioato
- <220>
35 <221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
40 <221> misc_feature
<222> (12)..(14)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
45 <221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> ANB 5-metil-citosina
- <400> 44
50 tagggctgta gctg 14
- <210> 45
<211> 14
<212> ADN
<213> Artificial
55
- <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- <220>
60 <221> misc_feature
<222> (1)..(14)
<223> Enlaces fosforotioato
- <220>
65 <221> misc_feature

- <222> (1)..(3)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
5 <221> misc_feature
<222> (12)..(14)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
10 <221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> ANB 5-metil-citosina
- <400> 45
15 gttggtctac ttca 14
- <210> 46
<211> 14
<212> ADN
20 <213> Artificial
- <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- <220>
25 <221> misc_feature
<222> (1)..(14)
<223> Enlaces fosforotioato
- <220>
30 <221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
35 <221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> ANB 5-metil-citosina
- <220>
40 <221> misc_feature
<222> (12)..(14)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
45 <221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> ANB 5-metil-citosina
- <220>
50 <221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> ANB 5-metil-citosina
- <400> 46
55 ccaaccaatt tctc 14
- <210> 47
<211> 14
60 <212> ADN
<213> Artificial
- <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
65

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (14)
 <223> Enlaces fosforotioato
 5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> ANB 5-metil-citosina
 15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(14)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> ANB 5-metil-citosina
 25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14) .. (14)
 <223> ANB 5-metil-citosina
 30

<400> 47
 gtcaattgta aagg 14

<210> 48
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Artificial
 35

<220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
 40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(14)
 <223> Enlaces fosforotioato
 45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> ANB 5-metil-citosina
 55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12) .. (14)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 60

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(13)
 <223> ANB 5-metil-citosina
 65

| | | |
|----|---|----|
| | <400> 48 gtttaagaaa tcca | 14 |
| 5 | <210> 49 <211> 12 <212> ADN <213> Artificial | |
| 10 | <220> <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB | |
| 15 | <220> <221> misc_feature <222> (1)..(12) <223> Enlaces fosforotioato | |
| 20 | <220> <221> misc_feature <222> (1)..(2) <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB | |
| 25 | <220> <221> misc_feature <222> (1)..(1) <223> ANB 5-metil-citosina | |
| 30 | <220> <221> misc_feature <222> (11)..(12) <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB | |
| 35 | <220> <221> misc_feature <222> (12)..(12) <223> ANB 5-metil-citosina | |
| 40 | <400> 49 cttagtgta gc | 12 |
| 45 | <210> 50 <211> 12 <212> ADN <213> Artificial | |
| 50 | <220> <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB | |
| 55 | <220> <221> misc_feature <222> (1)..(12) <223> Enlaces fosforotioato | |
| 60 | <220> <221> misc_feature <222> (1)..(2) <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB | |
| 65 | <220> <221> misc_feature <222> (11)..(12) <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB | |
| | <400> 50 ggttcttagt gt | 12 |

| | | |
|----|--|----|
| | <210> 51 | |
| | <211> 14 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Artificial | |
| 5 | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB | |
| | <220> | |
| 10 | <221> misc_feature | |
| | <222> (1)..(14) | |
| | <223> Enlaces fosforotioato | |
| | <220> | |
| 15 | <221> misc_feature | |
| | <222> (1)..(3) | |
| | <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB | |
| | <220> | |
| 20 | <221> misc_feature | |
| | <222> (1)..(1) | |
| | <223> ANB 5-metil-citosina | |
| | <220> | |
| 25 | <221> misc_feature | |
| | <222> (12)..(14) | |
| | <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB | |
| | <400> 51 | |
| 30 | ctggttctta gtgt | 14 |
| | <210> 52 | |
| | <211> 16 | |
| | <212> ADN | |
| 35 | <213> Artificial | |
| | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 52 | |
| 40 | ggtattcagt gtgatg | 16 |
| | <210> 53 | |
| | <211> 16 | |
| 45 | <212> ADN | |
| | <213> Artificial | |
| | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| 50 | <400> 53 | |
| | attggtattc agtgtg | 16 |
| | <210> 54 | |
| 55 | <211> 16 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Artificial | |
| | <220> | |
| 60 | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 54 | |
| 65 | ttgttctgaa tgtcca | 16 |

| | | |
|----|------------------------------|----|
| | <210> 55 | |
| | <211> 16 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Artificial | |
| 5 | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 55 | |
| 10 | tctgttctg aatgtc | 16 |
| | <210> 56 | |
| | <211> 16 | |
| | <212> ADN | |
| 15 | <213> Artificial | |
| | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 56 | |
| 20 | tggtattcag tgtgat | 16 |
| | <210> 57 | |
| | <211> 16 | |
| 25 | <212> ADN | |
| | <213> Artificial | |
| | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| 30 | <400> 57 | |
| | ttggtattca ggtgga | 16 |
| | <210> 58 | |
| 35 | <211> 16 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Artificial | |
| | <220> | |
| 40 | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 58 | |
| | cattggtatt cagtgt | 16 |
| 45 | <210> 59 | |
| | <211> 16 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Artificial | |
| 50 | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 59 | |
| 55 | gcattggtat tcagtg | 16 |
| | <210> 60 | |
| | <211> 16 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Artificial | |
| 60 | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 60 | |
| 65 | agcattgga ttcagt | 16 |

<210> 61
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 61
 10 cagcattggt attcag 16
 <210> 62
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 20 <400> 62
 tcagcattgg tattca 16
 <210> 63
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 30 <400> 63
 ttcagcattg gtattc 16
 <210> 64
 <211> 16
 35 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 40 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 64
 gttcagcatt ggtatt 16
 45 <210> 65
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Artificial
 50 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 65
 55 agttcagcat ttgtat 16
 <210> 66
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Artificial
 60 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 66
 65 aagttcagca ttggta 16

<210> 67
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 67
 10 aaagttcagc attggt 16
 <210> 68
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 20 <400> 68
 atttcatta agttct 16
 <210> 69
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 30 <400> 69
 ggtatttcca ttaagt 16
 <210> 70
 <211> 16
 35 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 40 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 70
 gactcaatgg aaaagt 16
 45 <210> 71
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Artificial
 50 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 71
 55 atgactcaat ggaaaa 16
 <210> 72
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Artificial
 60 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 72
 65 gctaacacta agaacc 16

ES 2 572 361 T3

| | | |
|----|------------------------------|----|
| | <210> 73 | |
| | <211> 16 | |
| | <212> ADN | |
| | <213> Artificial | |
| 5 | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 73 | |
| 10 | cactaagaac cagaag | 16 |
| | <210> 74 | |
| | <211> 16 | |
| | <212> ADN | |
| 15 | <213> Artificial | |
| | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 74 | |
| 20 | ctaagaacca gaagat | 16 |
| | <210> 75 | |
| | <211> 16 | |
| 25 | <212> ADN | |
| | <213> Artificial | |
| | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 75 | |
| 30 | tgaatcgggt cgcac | 16 |
| | <210> 76 | |
| | <211> 16 | |
| 35 | <212> ADN | |
| | <213> Artificial | |
| | <220> | |
| 40 | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 76 | |
| | tgaatcgggt cgcatt | 16 |
| 45 | <210> 77 | |
| | <211> 21 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> Artificial | |
| 50 | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 77 | |
| 55 | gucaucacac ugaauaccaa u | 21 |
| | <210> 78 | |
| | <211> 23 | |
| | <212> RNA | |
| | <213> Artificial | |
| 60 | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 78 | |
| 65 | auugguauuc agugugauga cac | 23 |

- <210> 79
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (1)..(16)
 <223> Enlaces fosforotioato
 <220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 <220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (13)..(15)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 <400> 79
 25 ggtattcagt gtgatg 16
 <210> 80
 <211> 16
 <212> ADN
 30 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
 35 <220>
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(16)
 40 <223> Enlaces fosforotioato
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 45 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(15)
 50 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 <400> 80
 attggtattc agtgtg 16
 55 <210> 81
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Artificial
 60 <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
 <220>
 <221> misc_feature
 65 <222> (1)..(16)

- <223> Enlaces fosforotioato
- <220>
<221> misc_feature
5 <222> (1)..(4)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
<221> misc_feature
10 <222> (13)..(15)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <400> 81
15 attgtattc agtgtg 16
- <210> 82
<211> 16
<212> ADN
<213> Artificial
- 20 <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- <220>
25 <221> misc_feature
<222> (1) .. (16)
<223> Enlaces fosforotioato
- <220>
30 <221> misc_feature
<222> (1)..(4)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
35 <221> misc_feature
<222> (13)..(15)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
40 <221> misc_feature
<222> (14)..(15)
<223> unidades de ANB 5-metil-citosina
- <400> 82
45 ttgttctgaa tgtcca 16
- <210> 83
<211> 16
<212> ADN
50 <213> Artificial
- <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- <220>
55 <221> misc_feature
<222> (1)..(16)
<223> Enlaces fosforotioato
- <220>
60 <221> misc_feature
<222> (1)..(4)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
65 <221> misc_feature

<222> (13)..(15)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB

 <220>
 5
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina

 10 <400> 83
 tctgttctg aatgct 16

 <210> 84
 <211> 16
 15 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(16)
 <223> Enlaces fosforotioato
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(4)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(15)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
 40
 <400> 84
 cattgtatt cagtgt 16

 <210> 85
 45 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 50 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(16)
 55 <223> Enlaces fosforotioato

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(4)
 60 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(15)
 65 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB

- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
 5
 <400> 85
 gcattggtat tcagtg 16
 <210> 86
 10 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 15 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(16)
 20 <223> Enlaces fosforotioato
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (4)
 25 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(15)
 30 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 35 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 40 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
 <400> 86
 agcattggta ttcagt 16
 45 <210> 87
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Artificial
 50 <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(16)
 55 <223> Enlaces fosforotioato
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(4)
 60 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(15)
 65

- <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (1)..(1)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (14)..(14)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <400> 87
 cagcattggt attcag 16
 15
- <210> 88
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Artificial
 20
- <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (1)..(16)
 <223> Enlaces fosforotioato
- <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (1)..(4)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (13)..(15)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (1)..(1)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (4)..(4)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (14)..(14)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <400> 88
 cagcattggt attcag 16
 55
- <210> 89
 <211> 16
 <212> ADN
 60 <213> Artificial
- <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- <220>
 <221> misc_feature
 65

- <222> (1)..(16)
<223> Enlaces fosforotioato
- 5 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(4)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 10 <220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(15)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 15 <220>
<221> misc_feature
<222> (14) .. (14)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- 20 <400> 89
atttcatta agttct 16
- 25 <210> 90
<211> 16
<212> ADN
<213> Artificial
- <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- 30 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(16)
<223> Enlaces fosforotioato
- 35 <220>
<221> misc_feature
<222> (1) .. (4)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 40 <220>
- <221> misc_feature
<222> (13)..(15)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 45 <400> 90
ggtattcca ttaagt 16
- 50 <210> 91
<211> 16
<212> ADN
<213> Artificial
- 55 <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(16)
<223> Enlaces fosforotioato
- 60 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(4)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 65 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(4)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(15)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
 10
 <400> 91
 gactcaatgg aaaagt 16
 15
 <210> 92
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Artificial
 20
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(16)
 <223> Enlaces fosforotioato
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(4)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(15)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 40
 <400> 92
 atgactcaat ggaaaa 16
 45
 <210> 93
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Artificial
 50
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(16)
 <223> Enlaces fosforotioato
 60
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(4)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 65
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(15)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 70
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)

- <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <220>
<221> misc_feature
5 <222> (15)..(15)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <400> 93
10 gctaacacta agaacc 16
- <210> 94
<211> 16
<212> ADN
<213> Artificial
- 15 <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- <220>
20 <221> misc_feature
<222> (1)..(16)
<223> Enlaces fosforotioato
- <220>
25 <221> misc_feature
<222> (1)..(4)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
30 <221> misc_feature
<222> (13)..(15)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
35 <221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <220>
40 <221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <400> 94
45 cactaagaac cagaag 16
- <210> 95
<211> 16
<212> ADN
50 <213> Artificial
- <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- 55 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(16)
<223> Enlaces fosforotioato
- 60 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(4)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 65 <220>
<221> misc_feature

- <222> (13)..(15)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
 5 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <400> 95
 10 ctaagaacca gaagat 16
- <210> 96
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Artificial
- <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- 20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(16)
 <223> Enlaces fosforotioato
- 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(4)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(15)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <400> 96
 40 tgaatcgggt cgcatc 16
- <210> 97
 <211> 16
 45 <212> ADN
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- 50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(16)
 <223> Enlaces fosforotioato
- 55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(4)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 60 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(15)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 65

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
 5
 <400> 97
 tgaatcgggt cgcat 16
 <210> 98
 10 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 15 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 98
 cagcattggt attcag 16
 <210> 99
 20 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 25 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 99
 30 cagcattggt attca 15
 <210> 100
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Artificial
 35 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 100
 40 agcattgga ttcag 15
 <210> 101
 <211> 14
 <212> ADN
 45 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 <400> 101
 50 cagcattggt attc 14
 <210> 102
 <211> 14
 55 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero
 60 <400> 102
 agcattgga ttca 14
 <210> 103
 65 <211> 14
 <212> ADN

| | | |
|----|--|----|
| | <213> Artificial | |
| | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| 5 | <400> 103 gcattggtat tcag | 14 |
| | <210> 104 | |
| 10 | <211> 13 <212> ADN <213> Artificial | |
| | <220> | |
| 15 | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 104 cagcattggt att | 13 |
| 20 | <210> 105 <211> 13 <212> ADN <213> Artificial | |
| 25 | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 105 agcattggta ttc 13 | |
| 30 | <210> 106 <211> 13 <212> ADN <213> Artificial | |
| 35 | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| 40 | <400> 106 gcattggtat tca | 13 |
| | <210> 107 <211> 13 <212> ADN <213> Artificial | |
| 45 | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| 50 | <400> 107 cattggtatt cag | 13 |
| | <210> 108 <211> 12 <212> ADN <213> Artificial | |
| 55 | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| 60 | <400> 108 cagcattggt at | 12 |
| | <210> 109 <211> 12 <212> ADN | |
| 65 | | |

| | | |
|----|--|----|
| | <213> Artificial | |
| | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| 5 | <400> 109 agcattggta tt | 12 |
| | <210> 110 | |
| 10 | <211> 12 <212> ADN <213> Artificial | |
| | <220> | |
| 15 | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 110 gcattggat tc | 12 |
| 20 | <210> 111 <211> 12 <212> ADN <213> Artificial | |
| | <220> | |
| 25 | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 111 cattggatt ca | 12 |
| 30 | <210> 112 <211> 12 <212> ADN <213> Artificial | |
| 35 | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero | |
| | <400> 112 attgtattc ag | 12 |
| 40 | <210> 113 <211> 15 <212> ADN <213> Artificial | |
| 45 | <220> | |
| | <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB | |
| 50 | <220> | |
| | <221> misc_feature <222> (1)..(15) <223> Enlaces fosforotioato | |
| 55 | <220> | |
| | <221> misc_feature <222> (1)..(3) <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB | |
| 60 | <220> | |
| | <221> misc_feature <222> (12)..(14) <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB | |
| 65 | | |

- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
 5
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
 10
- <400> 113
 agcattggta ttcag 15
- <210> 114
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Artificial
 15
- <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
 20
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(14)
 <223> Enlaces fosforotioato
 25
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 30
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(14)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 35
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
 40
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
 45
- <400> 114
 agcattggta ttca 14
- <210> 115
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Artificial
 50
- <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
 55
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(14)
 <223> Enlaces fosforotioato
 60
- <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 65

- <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
<221> misc_feature
5 <222> (12)..(14)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
<221> misc_feature
10 <222> (3)..(3)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <220>
<221> misc_feature
15 <222> (13)..(13)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <400> 115
20 agcattgga ttca 14
- <210> 116
<211> 14
<212> ADN
25 <213> Artificial
- <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- <220>
30 <221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Enlaces fosforotioato
- <220>
35 <221> misc_feature
<222> (3)..(14)
<223> Enlaces fosforotioato
- <220>
40 <221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
45 <221> misc_feature
<222> (12)..(14)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
50 <221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <220>
55 <221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <400> 116
60 agcattgga ttca 14
- <210> 117
<211> 14
<212> ADN
65 <213> Artificial

- <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- 5 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> Enlaces fosforotioato
- 10 <220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(14)
<223> Enlaces fosforotioato
- 15 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 20 <220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(14)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 25 <220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- 30 <220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- 35 <400> 117
agcattggta ttca 14
- <210> 118
<211> 14
<212> ADN
40 <213> Artificial
- <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- 45 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(11)
<223> Enlaces fosforotioato
- 50 <220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(14)
<223> Enlaces fosforotioato
- 55 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 60 <220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(14)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 65 <220>
<221> misc_feature

- <222> (3)..(3)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- 5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- 10 <400> 118
 agcattggta ttca 14
- <210> 119
 <211> 14
 <212> ADN
 15 <213> Artificial
- <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- 20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(12)
 <223> Enlaces fosforotioato
- 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(14)
 <223> Enlaces fosforotioato
- 30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(14)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- 45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- 50 <400> 119
 agcattggta ttca 14
- <210> 120
 <211> 14
 55 <212> ADN
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- 60 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(13)
 <223> Enlaces fosforotioato
- 65

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(14)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
 20
 <400> 120
 agcattggta ttca 14
 25
 <210> 121
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Artificial
 30
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(13)
 35
 <223> Enlaces fosforotioato
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 40
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(14)
 45
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 50
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 55
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
 <400> 121
 agcattggta ttca 14
 60
 <210> 122
 <211> 14
 <212> ADN
 <213> Artificial

- <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- 5 <220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(12)
<223> Enlaces fosforotioato
- 10 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 15 <220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(14)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 20 <220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- 25 <220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- 30 <400> 122
agcattggta ttca 14
- 35 <210> 123
<211> 13
<212> ADN
<213> Artificial
- <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- 40 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(13)
<223> Enlaces fosforotioato
- 45 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 50 <220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(13)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 55 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- 60 <220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina

- <400> 123
gcattggtat tca 13
- 5 <210> 124
<211> 13
<212> ADN
<213> Artificial
- 10 <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB

<220>
- 15 <221> misc_feature
<222> (2)..(13)
<223> Enlaces fosforotioato

<220>
- 20 <221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB

<220>
- 25 <221> misc_feature
<222> (11)..(13)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB

<220>
- 30 <221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina

<220>
- 35 <221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- 40 <400> 124
gcattggtat tca 13
- 45 <210> 125
<211> 13
<212> ADN
<213> Artificial
- 50 <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB

<220>
- 55 <221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Enlaces fosforotioato

<220>
- 60 <221> misc_feature
<222> (3)..(13)
<223> Enlaces fosforotioato

<220>
- 65 <221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB

<220>
- 65 <221> misc_feature
<222> (11)..(13)

- <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
<221> misc_feature
5 <222> (2)..(2)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <220>
<221> misc_feature
10 <222> (12)..(12)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <400> 125
gcattggtat tca 13
15
- <210> 126
<211> 13
<212> ADN
<213> Artificial
20
- <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- <220>
25 <221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> Enlaces fosforotioato
- <220>
30 <221> misc_feature
<222> (11)..(13)
<223> Enlaces fosforotioato
- <220>
35 <221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
40 <221> misc_feature
<222> (11)..(13)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
45 <221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> ANB 5-metil-citosina-units
- <220>
50 <221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <400> 126
gcattggtat tca 13
55
- <210> 127
<211> 13
<212> ADN
60 <213> Artificial
- <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- <220>
65 <221> misc_feature

- <222> (1)..(11)
<223> Enlaces fosforotioato
- 5 <220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(13)
<223> Enlaces fosforotioato
- 10 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 15 <220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(13)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 20 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- 25 <220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- 30 <400> 127
gcattggtat tca 13
- 35 <210> 128
<211> 13
<212> ADN
<213> Artificial
- <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- 40 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(12)
<223> Enlaces fosforotioato
- 45 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 50 <220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(13)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 55 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- 60 <220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina

- <400> 128
gcattggtat tca 13
- 5 <210> 129
<211> 13
<212> ADN
<213> Artificial
- 10 <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- 15 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(12)
<223> Enlaces fosforotioato
- 20 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 25 <220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(13)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 30 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- 35 <220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <400> 129
gcattggtat tca 13
- 40 <210> 130
<211> 13
<212> ADN
<213> Artificial
- 45 <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- 50 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Enlaces fosforotioato
- 55 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 60 <220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(13)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 65 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)

- <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <220>
<221> misc_feature
5 <222> (12)..(12)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <400> 130
10 gcattggtat tca 13
- <210> 131
<211> 12
<212> ADN
<213> Artificial
- 15 <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- <220>
20 <221> misc_feature
<222> (1)..(12)
<223> Enlaces fosforotioato
- <220>
25 <221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
30 <221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
35 <221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <220>
40 <221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <400> 131
45 gcattggtat tc 12
- <210> 132
<211> 12
<212> ADN
50 <213> Artificial
- <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- <220>
55 <221> misc_feature
<222> (2)..(12)
<223> Enlaces fosforotioato
- <220>
60 <221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- <220>
65 <221> misc_feature

- <222> (11)..(12)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- 10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- 15 <400> 132
 gcattggtat tc 12
- <210> 133
 <211> 12
 <212> ADN
 20 <213> Artificial
- <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> Enlaces fosforotioato
- 30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(12)
 <223> Enlaces fosforotioato
- 35 <220>
- <221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(12)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- 50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- 55 <400> 133
 gcattggtat tc 12
- <210> 134
 <211> 12
 <212> ADN
 <213> Artificial
- 60 <220>
- 65 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(10)
 <223> Enlaces fosforotioato
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(12)
 <223> Enlaces fosforotioato
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(12)
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
 30
 <400> 134
 gcattggtat tc 12
 35
 <210> 135
 <211> 12
 <212> ADN
 <213> Artificial
 40
 <220>
 <223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(11)
 45
 <223> Enlaces fosforotioato
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 50
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(12)
 55
 <223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 60
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 65
 <223> Unidades de ANB 5-metil-citosina

- <400> 135
gcattggtat tc 12
- 5 <210> 136
<211> 12
<212> ADN
<213> Artificial
- 10 <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- 15 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Enlaces fosforotioato
- 20 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 25 <220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 30 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- 35 <220>
<221>, misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina
- <400> 136
gcattggtat tc 12
- 40 <210> 137
<211> 12
<212> ADN
<213> Artificial
- 45 <220>
<223> Secuencia de oligómero u oligómero de ANB
- 50 <220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(10)
<223> Enlaces fosforotioato
- 55 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 60 <220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> Unidades de ANB, tales como unidades de beta-D-oxi ANB
- 65 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Unidades de ANB 5-metil-citosina

5

<400> 137
gcattggtat tc 12

REIVINDICACIONES

- 5 1. Medicamento que comprende un oligonucleótido de ANB antisentido de ApoB que comprende el motivo de secuencia de SEC ID nº 4 para la utilización en el tratamiento del síndrome coronario agudo.
2. Medicamento para la utilización según la realización 1, en el que todos los grupos de enlace internucleósido son fosforotioato.
- 10 3. Medicamento para la utilización según la reivindicación 1 o 2, en el que el oligonucleótido es un gápmero que comprende por lo menos dos ANB en cada ala.
4. Medicamento para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el oligonucleótido presenta una longitud de entre 12 y 18 nucleótidos.
- 15 5. Medicamento para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, con el diseño específico 5'-G_sT_sg_sacact_sg_sT^mC-3' una longitud de entre 5 y -3 nucleótidos, en el que las letras mayúsculas indican oxi-ANB, "m" indica metil-C-ANB y el subíndice "s" representa un enlace fosforotioato.
- 20 6. Medicamento para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el oligonucleótido está destinado a la administración I.V. o S.C.
7. Medicamento para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el oligonucleótido presenta un inicio rápido hasta alcanzar un efecto de estado estable sobre el colesterol total durante los 7 días posteriores al inicio del tratamiento.
- 25 8. Medicamento para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que se consigue un efecto estable continuo sobre el colesterol total mediante dosis de administración continua del oligonucleótido.
- 30 9. Medicamento para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el oligonucleótido está destinado a la administración en un régimen en el que se proporciona una dosis de carga inicial de hasta 50 mg/kg durante los primeros dos días de tratamiento y en el que se proporcionan dosis de mantenimiento posteriores de hasta 10 mg/kg para mantener un efecto estable.
- 35 10. Medicamento para la utilización según la reivindicación 8 o 9, en el que se ajusta la administración para garantizar que se obtiene el nivel estable deseado del efecto dentro de la primera semana de tratamiento, tal como en 1 día, 2 días, 3, 4, 5 o 6 días después del inicio de tratamiento.
- 40 11. Medicamento para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el medicamento se prepara para la utilización en combinación con otros tratamientos para el síndrome coronario agudo, tal como en combinación con el tratamiento con estatinas.
- 45 12. Medicamento para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el medicamento está destinado a la utilización en pacientes con diagnóstico reciente de encontrarse en riesgo de presentar un síndrome coronario agudo.

FIGURA 1

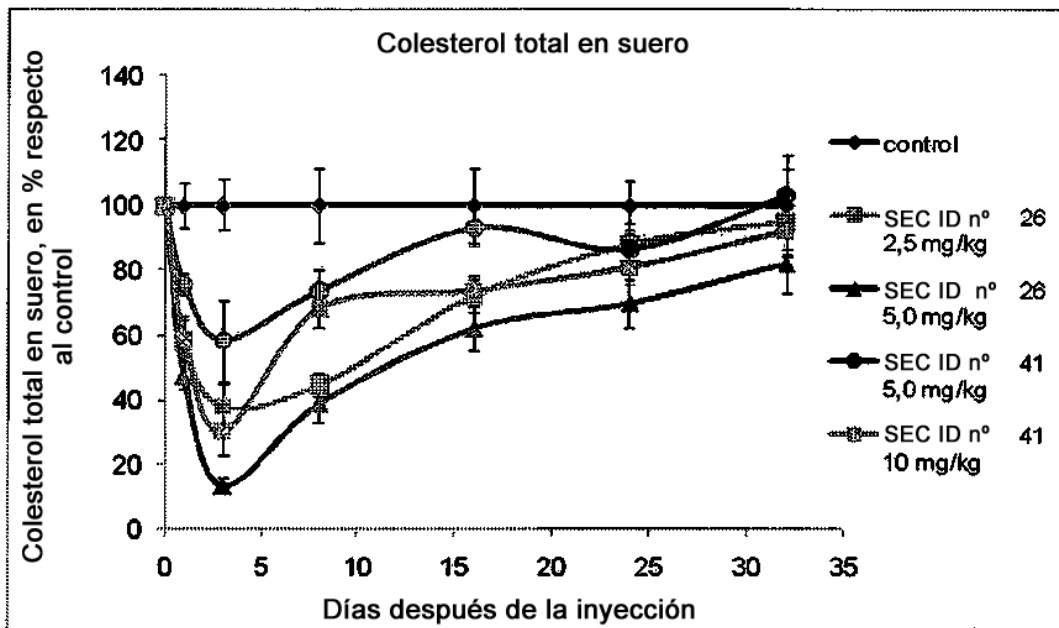


FIGURA 2

