

**REIVINDICACIONES**

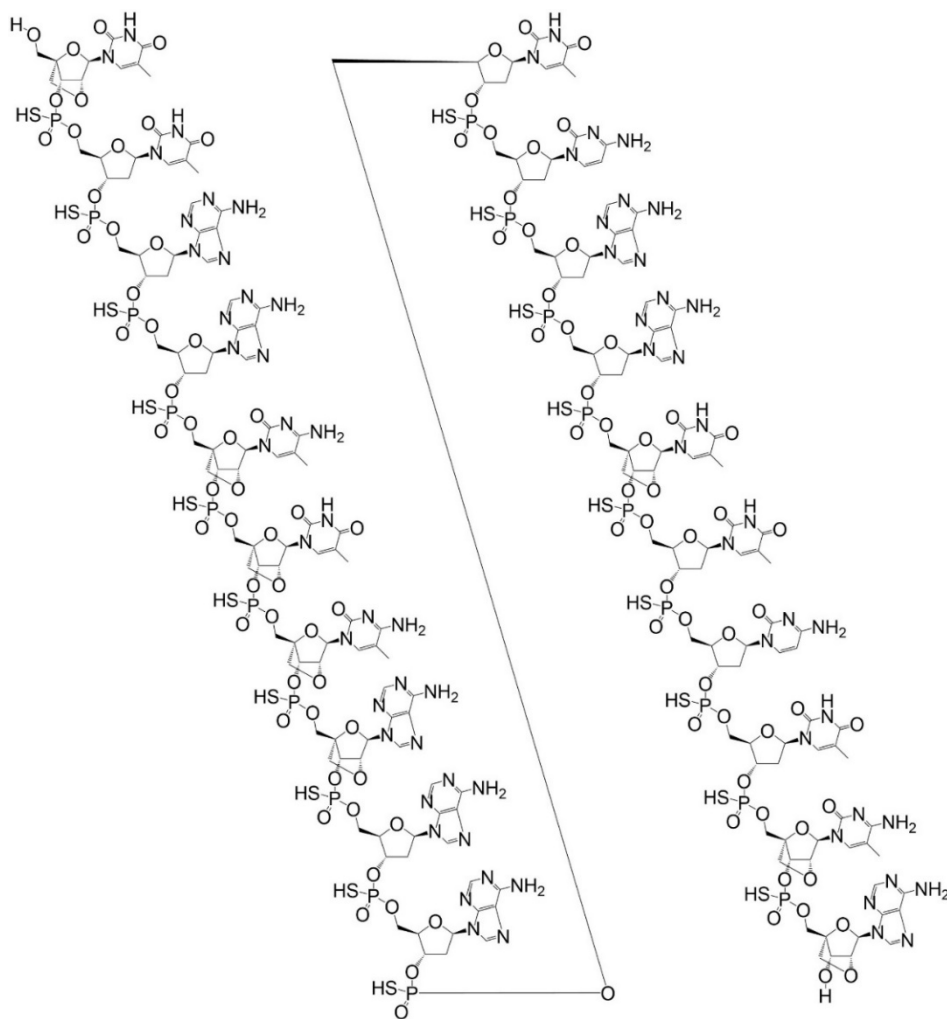
1. Un oligonucleótido antisentido que es capaz de reducir la expresión de Tau, en donde el oligonucleótido antisentido comprende una secuencia de nucleótidos contigua seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 38 a 51.
2. El oligonucleótido antisentido de la reivindicación 1, en donde el oligonucleótido comprende una secuencia de SEQ ID NO: 49.
3. El oligonucleótido antisentido de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la secuencia de nucleótidos contiguos comprende uno o más nucleósidos modificados en azúcar 2'.
4. El oligonucleótido antisentido de la reivindicación 3, en donde el uno o más nucleósidos modificados en azúcar 2' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 2'-O-alquil-ARN, 2'-O-metil-ARN, 2'-alcoxi-ARN, 2'-O-metoxietil-ARN, 2'-amino-ADN, 2'-fluoro-ADN, ácido arabino nucleico (ANA), 2'-fluoro-ANA y nucleósidos de LNA.
5. El oligonucleótido antisentido de la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en donde la secuencia de nucleótidos contiguos comprende 4 a 8 nucleósidos de LNA.
6. El oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el 80 % o más de los enlaces internucleósido en la secuencia de nucleótidos contiguos son enlaces internucleósido de fosforotiotato.
7. El oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el oligonucleótido es capaz de reclutar RNasa H.
8. El oligonucleótido antisentido de la reivindicación 7, en donde el oligonucleótido antisentido, o la secuencia de nucleótidos contiguos de este, consiste en o comprende un *gapmer* de la Fórmula 5'-F-G-F'-3', en donde las regiones F y F' independientemente comprenden 1 a 8 nucleósidos, de los cuales 2 a 5 se modifican en azúcar 2', y define el extremo 5' y 3' de las regiones F y F', y G es una región de 6 a 16 nucleósidos capaces de reclutar RNasa H, tal como una región que comprende 6 a 16 nucleósidos de ADN.

9. El oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el oligonucleótido antisentido es un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en

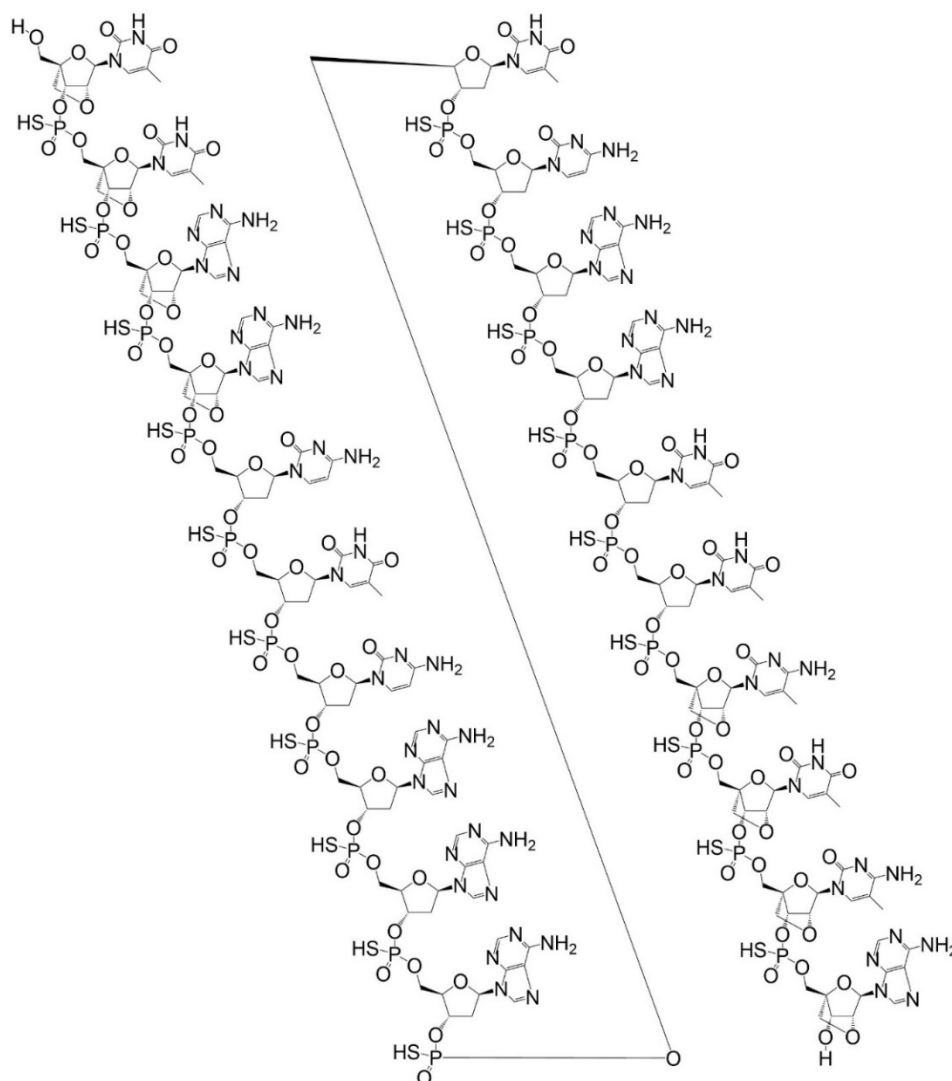
|                      |                                   |
|----------------------|-----------------------------------|
| TtaaCTCAaatcaaTtctCA | SEQ ID NO: 49 (CMP ID NO: 49_38)  |
| TtaActCAaatcaattCTCA | SEQ ID NO: 49 (CMP ID NO: 49_51)  |
| TTAactCaaatcaatTctCA | SEQ ID NO: 49 (CMP ID NO: 49_179) |
| TTAActcaaatcaattCTCA | SEQ ID NO: 49 (CMP ID NO: 49_189) |

en donde las letras mayúsculas son nucleósidos de beta-D-oxi LNA, las letras minúsculas son nucleósidos de ADN, todas las LNA C son 5-metil citosina, todos los enlaces internucleósido son enlaces internucleósido fosforotioato.

10. El oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el oligonucleótido antisentido comprende la SEQ ID NO: 49 y es de fórmula:



11. El oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el oligonucleótido antisentido tiene la fórmula: TtaActCAaatcaattCTCA (SEQ ID NO: 49), en donde las letras mayúsculas son nucleósidos beta-D-oxi LNA, las letras minúsculas son nucleósidos de ADN, todos los LNA C son 5-metilcitosina y todos los enlaces internucleósidos son enlaces internucleósidos de fosforotioato.
12. El oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el oligonucleótido antisentido tiene la fórmula: TTAactCaaatcaatTCtCA (SEQ ID NO: 49), en el que las letras mayúsculas son nucleósidos beta-D-oxi LNA, las letras minúsculas son nucleósidos de ADN, todos los LNA C son 5-metilcitosina y todos los enlaces internucleósidos son enlaces internucleósidos de fosforotioato.
13. El oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el oligonucleótido antisentido es comprende la SEQ ID NO: 49 y es de fórmula:



14. Un conjugado que comprende el oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y una o más porciones del conjugado unidas de manera covalente a dicho oligonucleótido.
15. Una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o el conjugado de la reivindicación 14.
16. Una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o el conjugado de la reivindicación 14, o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la reivindicación 15, y un diluyente, solvente, portador, sal y/o adyuvante aceptable desde el punto de vista farmacéutico.
17. Un método *in vivo* o *in vitro* para modular la expresión de Tau en una célula diana que expresa Tau, en donde dicho método comprende administrar a dicha célula un oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o el conjugado de la reivindicación 14, o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la reivindicación 15, o la composición farmacéutica de la reivindicación 16 en una cantidad eficaz.
18. Un método para tratar o prevenir una enfermedad que comprende administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o el conjugado de la reivindicación 14, o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la reivindicación 15, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 a un sujeto que tiene o es sensible a la enfermedad.
19. El método de la reivindicación 18, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer (AD), parálisis supranuclear progresiva (PSP), demencia frontotemporal (FTD) o FTDP-17.
20. El método de la reivindicación 19, en donde la enfermedad es parálisis supranuclear progresiva (PSP).

21. El oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o el conjugado de la reivindicación 14, o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la reivindicación 15, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 para usar en la medicina.
22. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13, o el conjugado de la reivindicación 14, o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la reivindicación 15, o la composición farmacéutica de la reivindicación 16 para su uso en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer (AD), parálisis supranuclear progresiva (PSP), demencia frontotemporal (FTD) o FTDP-17.
23. El oligonucleótido antisentido, conjugado o composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de la reivindicación 22, en donde la enfermedad es parálisis supranuclear progresiva (PSP).
24. El uso del oligonucleótido antisentido de las reivindicaciones 1 a 13, o el conjugado de la reivindicación 14, o la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la reivindicación 15, o la composición farmacéutica de la reivindicación 16, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer (AD), parálisis supranuclear progresiva (PSP), demencia frontotemporal (FTD) o FTDP-17.