

AGENTES DE INTERFERENCIA DE ARN DE MAPT

LISTADO DE SECUENCIAS

La presente solicitud se presenta junto con un listado de secuencias en formato XML ST.26. El listado de secuencias se proporciona como un archivo titulado “30170” creado el 2 de noviembre de 2022 y tiene un tamaño de 835 kilobytes. La información del listado de secuencias en el formato XML ST.26 se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

La proteína Tau asociada a microtúbulos está codificada por el gen MAPT ubicado en el cromosoma 17. La proteína tau interactúa con la tubulina para estabilizar los microtúbulos y promover el ensamblaje de la tubulina en microtúbulos. Los transcritos de MAPT se expresan de manera diferente en todo el cuerpo, predominantemente en el sistema nervioso central y periférico.

El gen MAPT consiste en 16 exones. El empalme alternativo del ARNm da lugar a múltiples isoformas de MAPT. Existen al menos seis isoformas de Tau en el cerebro humano, que varían desde 352 a 441 aminoácidos de longitud. El empalme alternativo de los exones 2 y/o 3 conduce a la inclusión de cero, una o dos copias del dominio ácido N-terminal, que se denominan Tau 0N, 1N o 2N, respectivamente. Las isoformas de Tau que incluyen el exón 10, que codifica un dominio adicional de unión a microtúbulos, se denominan “4R Tau”, ya que tiene cuatro dominios de unión a microtúbulos. Las isoformas de Tau sin el exón 10 se denominan “3R Tau”, ya que tienen tres dominios de unión a microtúbulos.

Las mutaciones en MAPT y la hiperfosforilación de la proteína Tau pueden causar agregación y depósito de Tau en ovillos neurofibrilares patógenos, lo que provoca trastornos neurodegenerativos progresivos como la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal (FTD), la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y otras tauopatías.

La interferencia de ARN (iARN) es un mecanismo regulador altamente conservado en el que las moléculas de ARN participan en la supresión de la expresión génica, con especificidad de secuencia, por parte de moléculas de ARN bicatenario (ARNbc) (Fire et al., Nature 391:806-811, 1998).

Actualmente no existen agentes terapéuticos modificadores de la enfermedad aprobados por la FDA específicamente para reducir el MAPT y tratar las tauopatías. Aducanumab, que se dirige a la proteína beta amiloide (A β), es el único medicamento modificador de la enfermedad aprobado actualmente para tratar la enfermedad de Alzheimer. Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de agentes terapéuticos que puedan inhibir o ajustar la expresión del gen MAPT para tratar tauopatías, por ejemplo, mediante la utilización de iARN.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT y composiciones que comprenden un agente de iARN de MAPT. En la presente descripción también se proporcionan métodos para usar los agentes de iARN de MAPT o composiciones que comprenden un agente de iARN de MAPT para reducir la expresión de MAPT y/o tratar una tauopatía en un sujeto.

En un aspecto, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido

5 nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm.

de ident.: 1 y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con

10 la sec. con núm. de ident.: 2;

(b) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm.

de ident.: 3 y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con

15 la sec. con núm. de ident.: 4;

(c) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm.

de ident.: 5 y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con

20 la sec. con núm. de ident.: 6;

(d) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm.

de ident.: 7 y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia

de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 8;

(e) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm.

5 de ident.: 9 y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 10;

(f) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm.

10 de ident.: 11 y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 12;

(g) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm.

15 de ident.: 13, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 14;

(h) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm.

20 de ident.: 15, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 16;

- (i) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 17, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 18;
- (j) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 19, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 20;
- (k) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 21, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 22; y
- (l) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 23, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 24;
- (m) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 55, y la cadena no codificante comprende una segunda

secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de
secuencia con la sec. con núm. de ident.: 16;

(n) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico
que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm.

5 de ident.: 56, y la cadena no codificante comprende una segunda
secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de
secuencia con la sec. con núm. de ident.: 16;

(o) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico
que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm.

10 de ident.: 57, y la cadena no codificante comprende una segunda
secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de
secuencia con la sec. con núm. de ident.: 58;

(p) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico
que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm.

15 de ident.: 59, y la cadena no codificante comprende una segunda
secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de
secuencia con la sec. con núm. de ident.: 58;

(q) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico
que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm.

20 de ident.: 60, y la cadena no codificante comprende una segunda
secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de
secuencia con la sec. con núm. de ident.: 61;

(r) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 62, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 61;

(s) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 117, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 118; y

(t) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 119, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 16,

en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante del agente de iARN de MAPT descrito en la presente descripción comprenden un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 1, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 2;
- 5 (b) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 3, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 4;
- (c) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 5, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 6;
- 10 (d) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 7, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 8;
- (e) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 9, y la cadena no codificante comprende una
- 15 segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 10;
- (f) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 11, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 12;
- (g) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico
- 20 de la sec. con núm. de ident.: 13, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 14;

- (h) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 15, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- 5 (i) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 17, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 18;
- (j) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 19, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 20;
- 10 (k) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 21, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 22;
- (l) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 23, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 24;
- 15 (m) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 55, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- (n) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 56, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- 20

- (o) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 57, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 58;
- (p) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 59, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 58;
- (q) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 60, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 61;
- (r) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 62, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 61;
- (s) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 117, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 118; y
- (t) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 119, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16.

En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante del agente de iARN de MAPT descrito en la presente descripción tienen un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 1, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 2;
- 5 (b) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 3, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 4;
- (c) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 5, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 6;
- 10 (d) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 7, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 8;
- (e) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 9, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 10;
- 15 (f) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 11, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 12;
- (g) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 13, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 14;
- 20

- (h) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 15, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- 5 (i) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 17, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 18;
- (j) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 19, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 20;
- 10 (k) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 21, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 22;
- (l) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 23, y la cadena no codificante tiene una segunda
- 15 secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 24;
- (m) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 55, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- (n) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la
- 20 sec. con núm. de ident.: 56, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;

- (o) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 57, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 58;
- (p) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 59, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 58;
- (q) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 60, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 61;
- (r) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 62, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 61;
- (s) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 117, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 118; y
- (t) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 119, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16.

Los agentes de iARN de MAPT descritos en la presente descripción pueden incluir modificaciones. Las modificaciones se pueden realizar en uno o más nucleótidos de la cadena codificante y/o cadena no codificante o en los enlaces internucleotídicos. En algunas modalidades, uno o más nucleótidos de la cadena codificante son nucleótidos modificados. En algunas modalidades, cada nucleótido de la cadena codificante es un

nucleótido modificado. En algunas modalidades, uno o más nucleótidos de la cadena no codificante son nucleótidos modificados. En algunas modalidades, cada nucleótido de la cadena no codificante es un nucleótido modificado. En algunas modalidades, el nucleótido modificado es un nucleótido modificado con 2'-fluoro, un nucleótido modificado con 2'-O-metilo o un nucleótido modificado con 2'-O-alquilo, por ejemplo, un nucleótido modificado con 2'-O-alquilo C16. En algunas modalidades, la cadena codificante tiene cuatro nucleótidos modificados con 2'-fluoro en las posiciones 7, 9, 10, 11 desde el extremo 5' de la cadena codificante. En algunas modalidades, los nucleótidos en posiciones distintas de las posiciones 7, 9, 10 y 11 de la cadena codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo o nucleótidos modificados con 2'-O-alquilo C16. En algunas modalidades, la cadena no codificante tiene cuatro nucleótidos modificados con 2'-fluoro en las posiciones 2, 6, 14, 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante. En algunas modalidades, los nucleótidos en posiciones distintas de las posiciones 2, 6, 14 y 16 de la cadena no codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo o nucleótidos modificados con 2'-O-alquilo C16. En algunas modalidades, la cadena codificante tiene tres nucleótidos modificados con 2'-fluoro, por ejemplo, en las posiciones 9, 10, 11 desde el extremo 5' de la cadena codificante. En algunas modalidades, los otros nucleótidos de la cadena codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo. En algunas modalidades, la cadena no codificante tiene cinco nucleótidos modificados con 2'-fluoro, p. ej., en las posiciones 2, 5, 7, 14, 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante. En algunas modalidades, la cadena no codificante tiene cinco nucleótidos modificados con 2'-fluoro, por ejemplo, en las posiciones 2, 5, 8, 14, 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante. En algunas modalidades, la cadena no codificante tiene cinco nucleótidos

modificados con 2'-fluoro, por ejemplo, en las posiciones 2, 3, 7, 14, 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante. En algunas modalidades, los otros nucleótidos de la cadena no codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo. En algunas modalidades, la cadena codificante comprende una porción abásica o una porción abásica invertida.

5 En algunas modalidades, el primer nucleótido del extremo 5' de la cadena no codificante es un nucleótido modificado que tiene un análogo de fosfato, por ejemplo, un 5'-vinilfosfonato. En algunas modalidades, la cadena codificante comprende una porción abásica o una porción abásica invertida. En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante tienen uno o más enlaces internucleotídicos modificados, por ejemplo, enlace fosforotioato. En algunas modalidades, la cadena codificante tiene cuatro
10 o cinco enlaces fosforotioato. En algunas modalidades, la cadena no codificante tiene cuatro o cinco enlaces fosforotioato. En algunas modalidades, la cadena codificante tiene cuatro enlaces fosforotioato y la cadena no codificante tiene cuatro enlaces fosforotioato.

 En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes
15 de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

 (a) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico
20 de la sec. con núm. de ident.: 25, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 26;

- (b) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 27, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 28;
- 5 (c) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 29, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 30;
- (d) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 31, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 32;
- 10 (e) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 33, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 34;
- (f) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 35, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 36;
- 15 (g) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 37, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 38;
- (h) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 39, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40;
- 20

- (i) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 41, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 42;
- 5 (j) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 43, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 44;
- (k) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 45, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 46;
- 10 (l) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 47, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 48;
- (m) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 63, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40;
- 15 (n) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núm. de ident.: 64, 66-69, 71, 75-86, 93-100, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 65;
- 20 (o) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 64, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núm. de ident.: 70, 72-74;

- (p) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 87 u 89, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 88;
- 5 (q) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 90 o 92, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 91;
- (r) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 101, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 102;
- 10 (s) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 103, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 104;
- 15 (t) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 105, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núm. de ident.: 65, 106-108;
- (u) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 109, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 65;
- 20

(v) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 110, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40;

(w) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 111, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 112;

(x) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 113, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 114; y

(y) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 115, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 116.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante tienen un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 25, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 26;

(b) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 27, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 28;

- (c) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 29, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 30;
- 5 (d) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 31, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 32;
- (e) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 33, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 34;
- 10 (f) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 35, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 36;
- (g) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 37, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 38;
- 15 (h) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 39, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40;
- (i) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 41, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 42;
- 20

- (j) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 43, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 44;
- 5 (k) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 45, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 46;
- (l) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 47, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 48;
- 10 (m) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 63, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40;
- (n) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núm. de ident.: 64, 66-69, 71, 75-86, 93-100, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 65;
- 15 (o) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 64, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de la sec. con núm. de ident.: 70, 72-74;
- 20 (p) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 87 u 89, y la cadena no

codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con
núm. de ident.: 88;

(q) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico
seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 90 o 92, y la cadena no

5 codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con
núm. de ident.: 91;

(r) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec.
con núm. de ident.: 101, y la cadena no codificante tiene una segunda
secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 102;

10 (s) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec.
con núm. de ident.: 103, y la cadena no codificante tiene una segunda
secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 104;

15 (t) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec.
con núm. de ident.: 105, y la cadena no codificante tiene una segunda
secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de la sec. con
núm. de ident.: 65, 106-108;

(u) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec.
con núm. de ident.: 109, y la cadena no codificante tiene una segunda
secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 65;

20 (v) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec.
con núm. de ident.: 110, y la cadena no codificante tiene una segunda
secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40;

(w) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec.

con núm. de ident.: 111, y la cadena no codificante tiene una segunda

secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 112;

(x) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec.

5 con núm. de ident.: 113, y la cadena no codificante tiene una segunda

secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 114; y

(y) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec.

con núm. de ident.: 115, y la cadena no codificante tiene una segunda

secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 116.

10 En algunas modalidades, la cadena codificante del agente de iARN de MAPT tiene una porción de suministro. En algunas modalidades, la cadena codificante del agente de iARN de MAPT tiene una porción de suministro conjugada con el extremo 5' o 3' de la cadena codificante. En algunas modalidades, la cadena codificante del agente de iARN de MAPT tiene una porción de suministro conjugada con un nucleótido

15 de la cadena codificante. En algunas modalidades, la porción de suministro es α -tocoferol o ácido palmítico. En algunas modalidades, la porción de suministro se conjuga con el extremo 5' o 3' de la cadena codificante a través de un enlazador, por ejemplo, un enlazador de la Tabla 5.

En un aspecto adicional, se proporcionan en la presente descripción agentes de

20 iARN MAPT de Fórmula (I): R-L-D, en donde R es un ARN bicatenario (ARNbc) que tiene una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido; en donde D es un medio de suministro para administrar el ARNbc en una célula; y en donde L es un medio de

enlace para enlazar el ARNbc al medio de suministro, u opcionalmente ausente, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

- 5 (a) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 1, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 2;
- (b) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 3, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 4;
- 10 (c) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 5, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 6;
- (d) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 7, y la cadena no codificante comprende una
15 segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 8;
- (e) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 9, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 10;
- 20 (f) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 11, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 12;

- (g) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 13, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 14;
- 5 (h) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 15, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- (i) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 17, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 18;
- 10 (j) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 19, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 20;
- (k) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 21, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 22;
- 15 (l) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 23, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 24;
- (m) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 55, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- 20

- (n) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 56, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- (o) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 57, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 58;
- (p) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 59, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 58;
- (q) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 60, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 61;
- (r) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 62, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 61;
- (s) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 117, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 118; y
- (t) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 119, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16,
- en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde

opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT de la Fórmula (I): R-L-D, en donde R es un ARNbc que tiene una
5 cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido; en donde D es un medio de suministro para administrar el ARNbc en una célula; y en donde L es un medio de enlace para enlazar el ARNbc al medio de suministro, u opcionalmente ausente, en donde la hebra codificante y la hebra no codificante tienen un par de secuencias de ácido nucleico
10 seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 1, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 2;

15 (b) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 3, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 4;

(c) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 5, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 6;

20 (d) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 7, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 8;

- (e) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 9, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 10;
- 5 (f) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 11, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 12;
- (g) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 13, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 14;
- 10 (h) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 15, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- (i) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 17, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 18;
- 15 (j) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 19, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 20;
- (k) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 21, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 22;
- 20

- (l) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 23, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 24;
- 5 (m) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 55, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- (n) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 56, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- 10 (o) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 57, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 58;
- (p) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 59, y la cadena no codificante tiene una segunda
- 15 secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 58;
- (q) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 60, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 61;
- (r) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la
- 20 sec. con núm. de ident.: 62, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 61;

(s) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec.

con núm. de ident.: 117, y la cadena no codificante tiene una segunda

secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 118; y

(t) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec.

5 con núm. de ident.: 119, y la cadena no codificante tiene una segunda

secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16,

en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la

cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde

opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la

10 cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de

iARN de MAPT de la Fórmula (I): R-L-D, en donde R es un ARNbc que tiene una

cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la

cadena no codificante forman un dúplex; en donde D es un medio de suministro para

15 administrar el ARNbc en una célula; y en donde L es un medio de enlace para enlazar

el ARNbc al medio de suministro, u opcionalmente ausente, en donde la hebra

codificante y la hebra no codificante comprenden un par de secuencias de ácido

nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico

20 de la sec. con núm. de ident.: 25, y la cadena no codificante comprende

una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 26;

- (b) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 27, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 28;
- 5 (c) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 29, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 30;
- (d) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 31, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 32;
- 10 (e) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 33, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 34;
- (f) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 35, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 36;
- 15 (g) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 37, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 38;
- (h) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 39, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40;
- 20

- (i) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 41, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 42;
- (j) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 43, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 44;
- (k) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 45, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 46;
- (l) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 47, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 48;
- (m) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 105, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico seleccionada de las sec. con núm. de ident.: 65, 106-108;
- (n) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 109, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 65;
- (o) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 110, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40;

- (p) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 111, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 112;
- (q) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 113, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 114; y
- (r) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 115, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 116.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT de la Fórmula (I): R-L-D, en donde R es un ARNbc que tiene una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido; en donde D es un medio de suministro para administrar el ARNbc en una célula; y en donde L es un medio de enlace para enlazar el ARNbc al medio de suministro, u opcionalmente ausente, en donde la hebra codificante y la hebra no codificante tienen un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 25, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 26;
- (b) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 27, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 28;

- (c) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 29, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 30;
- 5 (d) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 31, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 32;
- (e) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 33, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 34;
- 10 (f) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 35, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 36;
- (g) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 37, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 38;
- 15 (h) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 39, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40;
- (i) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 41, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 42;
- 20

- (j) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 43, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 44;
- 5 (k) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 45, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 46;
- (l) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 47, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 48;
- 10 (m) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 105, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico seleccionada de las sec. con núm. de ident.: 65, 106-108;
- (n) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 109, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 65;
- 15 (o) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 110, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40;
- 20 (p) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 111, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 112;

(q) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec.

con núm. de ident.: 113, y la cadena no codificante tiene una segunda

secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 114; y

(r) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec.

5 con núm. de ident.: 115, y la cadena no codificante tiene una segunda

secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 116.

En otro aspecto, en la presente descripción se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un agente de iARN de MAPT descrito en la presente descripción y un portador farmacéuticamente aceptable. En la presente descripción

10 también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un medio para reducir la expresión de MAPT en una célula y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, en la presente descripción se proporcionan métodos para reducir la expresión de MAPT en un paciente que lo necesita, y dicho método comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un agente de iARN de MAPT o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción.

15

En otro aspecto, en la presente descripción se proporcionan métodos para tratar una tauopatía en un paciente que lo necesita, y dicho método comprende administrar al paciente una cantidad eficaz del agente de iARN de MAPT o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción.

20 También se proporcionan en la presente descripción, métodos para reducir la expresión de MAPT en una célula (p. ej., una neurona), y dichos métodos pueden incluir introducir un agente de iARN de MAPT descrito en la presente descripción en la

célula; e incubar la célula durante un tiempo suficiente para la degradación del ARNm de MAPT, y así reducir la expresión de MAPT en la célula.

En otro aspecto, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT o composiciones farmacéuticas que comprenden un agente de iARN de MAPT para
5 usar en la reducción de la expresión de MAPT. En la presente descripción también se proporcionan agentes de iARN de MAPT o la composición farmacéutica que comprende un agente de iARN de MAPT para usar en un tratamiento. En la presente descripción también se proporcionan agentes de iARN de MAPT o composiciones farmacéuticas que comprenden un agente de iARN de MAPT para usar en el tratamiento de una tauopatía.
10 En la presente descripción también se proporcionan usos de agentes de iARN de MAPT en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una tauopatía.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT y composiciones que comprenden un agente de iARN de MAPT. En la presente descripción también se proporcionan métodos para usar los agentes de iARN de MAPT o composiciones que comprenden un agente de iARN de MAPT para reducir la expresión de MAPT y/o tratar una tauopatía en un sujeto.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, y la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido. La cadena no codificante es complementaria a una región del ARNm de MAPT. En una modalidad adicional, la cadena codificante y la cadena no codificante tienen cada una, una longitud de 15-30 nucleótidos, por ejemplo, tienen una longitud de 20-25 nucleótidos. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante de 21 nucleótidos y una cadena no codificante de 23 nucleótidos. En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante del agente de iARN de MAPT pueden tener extremos no apareados en el extremo 5' o en el extremo 3' (es decir, extremo no apareado en 5' o extremo no apareado en 3'). Por ejemplo, la cadena codificante y la cadena no codificante pueden tener extremos no apareados en 5' o 3' de 1 a 5 nucleótidos o de 1 a 3 nucleótidos. En algunas modalidades, la cadena no codificante comprende un extremo no apareado en 3' de dos nucleótidos. En algunas modalidades, las secuencias de la cadena codificante y la cadena no codificante de los agentes de iARN de MAPT se proporcionan en la Tabla 1.

En la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido

5 nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 10 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 1, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 15 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 2;

(b) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 3, y la

cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 4;

(c) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 5, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 6;

(d) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente

100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 7, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 8;

(e) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 9, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 10;

(f) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente

97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 11, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 12;

(g) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 13, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 14;

(h) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente

- 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 15, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 16;
- (i) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 17, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 18;
- (j) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente

91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 19, y la

5 cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 20;

(k) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 21, y la

15 cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 22; y

20

- (l) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 23, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 24;
- (m) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 55, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 56;

97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 16;

(n) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 56, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 16;

(o) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 57, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente

94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 58;

- (p) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 59, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 58;

- (q) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 60, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente

91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 61;

- 5 (r) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 62, y la
- 10 cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 61;
- 15

- (s) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 117, y la
- 20
- cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico

que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 118;

- (t) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 119, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 16,

en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en

donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (por ejemplo, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 1, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (por ejemplo, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 2, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 3, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la

sec. con núm. de ident.: 4, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas

5 modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %,

10 aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 5, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de

15 identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 6, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se

20 proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %,

aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 7, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 8, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 9, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 10, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces

internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante

5 forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 11, y la cadena no codificante comprende una segunda

10 secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 12, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde

15 opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena

20 codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 13, y la cadena no codificante

comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 14, en donde uno o más

5 nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una

10 cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la

15 sec. con núm. de ident.: 15, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la

20 sec. con núm. de ident.: 16, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT

aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 20, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la

5 cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos

10 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 21, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %,

15 aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 22, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces

20 internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia

de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 23, y la cadena no codificante comprende una segunda

5 secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 24, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde

10 opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena

15 codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 55, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej.,

20 aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 16, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos

modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una

5 cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la

10 sec. con núm. de ident.: 56, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la

15 sec. con núm. de ident.: 16, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas

20 modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de

identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 57, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de

5 identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 58, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se

10 proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %,

15 aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 59, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %,

20 aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 58, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas

modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos

5 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 60, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %,

10 aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 61, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces

15 internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %,

20 aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 62, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %,

aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 61, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde

5 opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena

10 codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 117, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej.,

15 aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 118, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces

20 internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante

forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la

5 sec. con núm. de ident.: 119, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 95 % (p. ej., aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la

10 sec. con núm. de ident.: 16, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

Tabla 1. Secuencias de ácido nucleico de agentes de iARN de MAPT

Agente de iARN de MAPT núm.	Cadena codificante (5' a 3')	Sec. con núm. de ident.	Posición de inicio de la región objetivo de la cadena codificante de transcrito MAPT humano NM_001123067.4	Cadena no codificante (5' a 3')	Sec. con núm. de ident.	Posición de inicio de la región objetivo de la cadena no codificante de transcrito MAPT humano NM_001123067.4
1	ACAAGCUGACCUU CCGCGAGA	1	1184	UCUCGCGGAAGGU CAGCUUGUGG	2	1182
2	AGAUUGAAACCCA CAAGCUGA	3	1172	UCAGCUUGUGGGU UUCAAUCUUU	4	1170
3	AAUAAAAAGAUUG AAACCCAA	5	1165	UUGGGUUUCAUC UUUUUAUUUC	6	1163
4	GGAAAUAAAAAGA UUGAAACA	7	1162	UGUUUCAUCUUU UUAUUUCCUC	8	1160
5	GGCGGAGGAAUA AAAAGAU	9	1156	UAUCUUUUUAUUU CCUCCGCCAG	10	1154
6	GAAGUAAAUCUG AGAAGCUA	11	1075	UAGCUUCUCAGAU UUUACUCCA	12	1073
7	GGAAGUAAAUCU GAGAAGCA	13	1074	UGCUUCUCAGAUU UUACUCCAC	14	1072

8	GUGGAAGUAAAAU CUGAGAAA	15	1072	UUUCUCAGAUUUU ACUUCCACCU	16	1070
9	CCAGGUGGAAGUA AAAUCUGA	17	1068	UCAGAUUUUACUU CCACCUGGCC	18	1066
10	CAAGUCCAAGAUC GGCUCCAA	19	831	UUGGAGCCGAUCU UGGACUUGAC	20	829
11	UCUGGUGAACCUC CAAAUCA	21	616	UGAUUUUGGAGGU UCACCAGAGC	22	614
12	CAGGUGGAAGUAA AAUCUGAA	23	1069	UUCAGAUUUUACU UCCACCUGGC	24	1067
25	GUGGAAGUA(n)AA UCUGAGAAA, en donde (n) indica una porción abásica.	55	1072	UUUCUCAGAUUUU ACUUCCACCU	16	1070
26	GUGGAAGU(n)AAA UCUGAGAAA, en donde (n) indica una porción abásica.	56	1072	UUUCUCAGAUUUU ACUUCCACCU	16	1070
27	CCAAGUGUGGCUC AUUAGGCA	57	1022	UGCCUAAUGAGCC ACACUUGGAG	58	1020
28	CCAAGUGU(n)GCU CAUUAGGCA, en donde (n) indica una porción abásica.	59	1022	UGCCUAAUGAGCC ACACUUGGAG	58	1020
29	UGCAAAUA(n)UCUA CAAACCAA, en donde (n) indica una porción abásica.	60	980	UUGGUUUGUAGAC UAUUUGCACC	61	978*
30	UGCAAAUAGUCUA CAAACCAA	62	980	UUGGUUUGUAGAC UAUUUGCACC	61	978*
77	GUGGAAGUAAAAU CUGAGAAATT	117	1072	UUUCUCAGAUUUU ACUUCCACTT	118	1070**
78	GUGGAAGUAAAAU CUGAGAAG	119	1072	UUUCUCAGAUUUU ACUUCCACCU	16	1070
* El último nucleótido no coincide con el transcrito.						
** Los dos últimos nucleótidos no coinciden con el transcrito.						

En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante del agente de iARN de MAPT descrito en la presente descripción comprenden un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

- 5 (a) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 1, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 2;

- (b) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 3, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 4;
- 5 (c) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 5, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 6;
- (d) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 7, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 8;
- 10 (e) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 9, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 10;
- (f) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 11, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 12;
- 15 (g) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 13, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 14;
- (h) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 15, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- 20

- (i) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 17, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 18;
- (j) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 19, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 20;
- (k) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 21, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 22;
- (l) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 23, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 24;
- (m) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 55, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- (n) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 56, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- (o) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 57, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 58;

(p) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 59, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 58;

(q) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 60, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 61;

(r) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 62, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 61;

(s) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 117, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 118; y

(t) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 119, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16,

en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec.

con núm. de ident.: 1, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 2, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 3, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 4, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tiene una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 5, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 6, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la

cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena

5 codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 7, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 8, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos

10 de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido

15 nucleico de la sec. con núm. de ident.: 9, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 10, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces

20 internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera

secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 11, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 12, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde

5 opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena

10 codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 13, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 14, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos

15 de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido

20 nucleico de la sec. con núm. de ident.: 15, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces

internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante

5 forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 17, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 18, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde

10 opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena

15 codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 19, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 20, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos

20 de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un

híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 21, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 22, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 23, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 24, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 55, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados

independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no

5 codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 56, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos

10 modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante

15 forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 57, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 58, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde

20 opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena

codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 59, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 58, en donde uno o más nucleótidos de la

5 cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no

10 codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 57, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 58, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos

15 modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante

20 forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 60, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 61, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena

no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde
opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la
cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas
modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT
5 que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena
codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena
codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm.
de ident.: 62, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido
nucleico de la sec. con núm. de ident.: 61, en donde uno o más nucleótidos de la
10 cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados
independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos
de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos
modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan
agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no
15 codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un
híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido
nucleico de la sec. con núm. de ident.: 117, y la cadena no codificante comprende
una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 118, en
donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son
20 nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más
enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son
enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente
descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena

codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 119, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante del agente de iARN de MAPT descrito en la presente descripción tienen un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 1, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 2;
- 15 (b) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 3, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 4;
- (c) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 5, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 6;
- 20 (d) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 7, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 8;

- (e) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 9, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 10;
- 5 (f) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 11, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 12;
- (g) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 13, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 14;
- 10 (h) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 15, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- (i) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 17, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 18;
- 15 (j) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 19, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 20;
- (k) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 21, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 22;
- 20

- (l) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 23, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 24;
- 5 (m) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 55, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- (n) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 56, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- 10 (o) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 57, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 58;
- (p) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 59, y la cadena no codificante tiene una segunda
- 15 secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 58;
- (q) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 60, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 61;
- (r) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la
- 20 sec. con núm. de ident.: 62, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 61;

(s) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec.

con núm. de ident.: 117, y la cadena no codificante tiene una segunda

secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 118; y

(t) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec.

5 con núm. de ident.: 119, y la cadena no codificante tiene una segunda

secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16,

en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la

cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde

opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la

10 cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en

donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la

cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de sec. con núm. de

15 ident.: 1, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de

sec. con núm. de ident.: 2, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y

la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde

opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la

cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas

20 modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT

que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena

codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena

codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.:

3, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 4, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la

5 cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.:

10 5, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 6, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas

15 modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.:

20 7, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 8, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas

modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.:

5 9, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 10, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas

10 modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 11, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la

15 sec. con núm. de ident.: 12, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas

modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT
20 que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 13, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la

sec. con núm. de ident.: 14, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas

5 modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 15, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la

10 sec. con núm. de ident.: 16, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas

15 modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 17, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la

20 sec. con núm. de ident.: 18, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas

modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT

que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 19, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la

5 sec. con núm. de ident.: 20, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT

10 que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 21, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 22, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y

15 la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena

20 codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 23, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 24, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y

la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT

5 que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 55, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y

10 la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena

15 codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 56, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde

20 opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena

codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 57, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 58, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 59, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 58, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 60, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 61, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde

opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena

5 codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 62, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 61, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde

10 opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena

15 codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 117, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 118, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y

20 la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena

codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 119, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16, en donde uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde
5 opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

En algunas modalidades, el agente de iARN de MAPT descrito en la presente descripción puede comprender una cadena codificante que comprende una secuencia que tiene 1, 2 o 3 diferencias con respecto a las sec. con núm. de ident.: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13,
10 15, 17, 19, 21, 23, 55, 56, 57, 59, 60, 62, 117, 119. En algunas modalidades, el agente de iARN de MAPT descrito en la presente descripción puede comprender una cadena no codificante que comprende una secuencia que tiene 1, 2 o 3 diferencias con respecto a las sec. con núm. de ident.: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 58, 61, 118.

Los agentes de iARN de MAPT descritos en la presente descripción pueden
15 incluir modificaciones. Las modificaciones se pueden realizar en uno o más nucleótidos de la cadena codificante y/o cadena no codificante o en los enlaces internucleotídicos, que son los enlaces entre dos nucleótidos en la cadena codificante o no codificante. Por ejemplo, algunas modificaciones en 2' de la ribosa o la desoxirribosa pueden aumentar la estabilidad y la vida media del ARN o el ADN. Tales modificaciones en 2'
20 pueden ser 2'-fluoro, 2'-O-metilo (es decir, 2'-metoxi), 2'-O-alquilo, por ejemplo, nucleótido modificado con 2'-O-alquilo C16, o 2'-O-metoxietilo (2'-O-MOE).

En algunas modalidades, uno o más nucleótidos de la cadena codificante y/o la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, lo que

significa que la cadena codificante y la cadena no codificante pueden tener diferentes nucleótidos modificados. En algunas modalidades, uno o más nucleótidos de la cadena codificante son nucleótidos modificados. En algunas modalidades, cada nucleótido de la cadena codificante es un nucleótido modificado. En algunas modalidades, uno o más

5 nucleótidos de la cadena no codificante son nucleótidos modificados. En algunas modalidades, cada nucleótido de la cadena no codificante es un nucleótido modificado. En algunas modalidades, el nucleótido modificado es un nucleótido modificado con 2'-fluoro, un nucleótido modificado con 2'-O-metilo o un nucleótido modificado con 2'-O-alquilo, por ejemplo, un nucleótido modificado con 2'-O-alquilo C16. En algunas

10 modalidades, cada nucleótido de la cadena codificante y la cadena no codificante es independientemente un nucleótido modificado, por ejemplo, un nucleótido modificado con 2'-fluoro, un nucleótido modificado con 2'-O-metilo o un nucleótido modificado con 2'-O-alquilo, por ejemplo, nucleótido modificado con 2'-O-alquilo C16.

En algunas modalidades, la cadena codificante tiene cuatro nucleótidos

15 modificados con 2'-fluoro, por ejemplo, en las posiciones 7, 9, 10, 11 desde el extremo 5' de la cadena codificante. En algunas modalidades, los nucleótidos en posiciones distintas de las posiciones 7, 9, 10 y 11 de la cadena codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo o nucleótidos modificados con 2'-O-alquilo C16. En algunas modalidades, la cadena no codificante tiene cuatro nucleótidos modificados

20 con 2'-fluoro, por ejemplo, en las posiciones 2, 6, 14, 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante. En algunas modalidades, los nucleótidos en posiciones distintas de las posiciones 2, 6, 14 y 16 de la cadena no codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo o nucleótidos modificados con 2'-O-alquilo C16.

En algunas modalidades, la cadena codificante tiene tres nucleótidos modificados con 2'-fluoro, por ejemplo, en las posiciones 9, 10, 11 desde el extremo 5' de la cadena codificante. En algunas modalidades, los otros nucleótidos de la cadena codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo. En algunas modalidades, la cadena no

5 codificante tiene cinco nucleótidos modificados con 2'-fluoro, p. ej., en las posiciones 2, 5, 7, 14, 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante. En algunas modalidades, la cadena no codificante tiene cinco nucleótidos modificados con 2'-fluoro, por ejemplo, en las posiciones 2, 5, 8, 14, 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante. En algunas modalidades, la cadena no codificante tiene cinco nucleótidos modificados con 2'-fluoro,

10 por ejemplo, en las posiciones 2, 3, 7, 14, 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante. En algunas modalidades, los otros nucleótidos de la cadena no codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo. En algunas modalidades, la cadena codificante comprende una porción abásica o una porción abásica invertida.

En algunas modalidades, el nucleótido modificado es un nucleótido modificado

15 con 2'-O-alquilo, por ejemplo, un nucleótido modificado con 2'-O-alquilo C16, que puede servir como porción de suministro. En algunas modalidades, el nucleótido modificado con 2'-O-alquilo es una 2'-O-hexadeciluridina, 2'-O-hexadecilcitidina, 2'-O-hexadecilguanina o 2'-O-hexadeciladenosina. En algunas modalidades, 2'-O-hexadeciluridina, 2'-O-hexadecilcitidina, 2'-O-hexadecilguanina o 2'-O-

20 hexadeciladenosina es un nucleótido modificado en la cadena codificante.

En algunas modalidades, el primer nucleótido del extremo 5' de la cadena no codificante es un nucleótido modificado que tiene un análogo de fosfato, por ejemplo, 5'-vinilfosfonato (5'-VP).

En algunas modalidades, la cadena codificante comprende una porción abásica o una porción abásica invertida, por ejemplo, una porción que se muestra en la Tabla 3.

En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante tienen uno o más enlaces internucleotídicos modificados. En algunas modalidades, el enlace internucleotídico modificado es un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, la
5 cadena codificante tiene cuatro o cinco enlaces fosforotioato. En algunas modalidades, la cadena no codificante tiene cuatro o cinco enlaces fosforotioato. En algunas modalidades, la cadena codificante y la cadena no codificante tienen cada una cuatro o cinco enlaces fosforotioato. En algunas modalidades, la cadena codificante tiene cuatro
10 enlaces fosforotioato y la cadena no codificante tiene cuatro enlaces fosforotioato.

En un aspecto adicional, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de
15 ácido nucleico seleccionadas del grupo formado por:

- (a) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente
20 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 25, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente

91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 26;

- 5 (b) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 27, y la
- 10 cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 28;
- 15

- (c) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 29, y la
- 20
- cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico

que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 30;

(d) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 31, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 32;

(e) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 33, y la

cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 34;

(f) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 35, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 36;

(g) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente

100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 37, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 38;

(h) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 39, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 40;

(i) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente

97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 41, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 42;

(j) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 43, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 44;

(k) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente

94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 45, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 46;

(l) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 47, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 48;

(m) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente

- 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 63, y la
- 5 cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente
- 10 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 40;
- (n) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente
- 15 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con cualquiera de las sec. con núm. de ident.: 64, 66-69, 71, 75-86, 93-100, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej.,
- 20 aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 65;

(o) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 64, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con cualquiera de las sec. con núm. de ident.: 70, 72-74;

(p) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 87 u 89, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente

97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 88;

(q) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 90 o 92, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 91;

(r) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 101, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente

94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 102;

(s) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico

5 que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 103, y la

10 cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 104;

(t) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico

que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 105, y la
20 cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %,

aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con cualquiera de las sec. con núm. de ident.: 65, 106-108;

(u) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 109, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 65;

(v) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 110, y la

cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 40;

(w) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 111, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 112;

(x) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente

100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 113, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 114; y

(y) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 115, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 90 % (p. ej., aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %) de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 116.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, en donde la

cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 25, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 26;
- (b) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 27, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 28;
- (c) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 29, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 30;
- (d) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 31, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 32;
- (e) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 33, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 34;
- (f) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 35, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 36;
- (g) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 37, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 38;

- (h) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 39, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40;
- 5 (i) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 41, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 42;
- (j) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 43, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 44;
- 10 (k) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 45, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 46;
- (l) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 47, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 48;
- 15 (m) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 63, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40;
- (n) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núm. de ident.: 64, 66-69, 71, 75-86, 93-100, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 65;
- 20

- (o) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 64, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núm. de ident.: 70, 72-74;
- 5 (p) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 87 u 89, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 88;
- 10 (q) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 90 o 92, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 91;
- (r) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 101, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 102;
- 15 (s) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 103, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 104;
- (t) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 105, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núm. de ident.: 65, 106-108;
- 20

- (u) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 109, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 65;
- (v) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 110, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40;
- (w) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 111, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 112;
- (x) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 113, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 114; y
- (y) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 115, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 116.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de sec. con núm. de ident.: 25, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de sec. con núm. de ident.: 26. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no

codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 27, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 28.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN

5 de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 29, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 30. En algunas modalidades, en la presente

10 descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 31, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 32.

15 En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 33, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido

20 nucleico de la sec. con núm. de ident.: 34. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera

secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 35, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 36.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la

5 cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 37, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 38. En algunas modalidades, en la presente

descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena

10 codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 39, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN

15 de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 41, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 42. En algunas modalidades, en la presente

20 descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 43, y la cadena no codificante

comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 44.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena

5 codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 45, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 46. En algunas modalidades, en la presente

descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no

10 codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 47, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 48.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec.

15 con núm. de ident.: 63, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una

20 cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núm. de ident.: 64, 66-69, 71, 75-86, 93-100, y la cadena no codificante

comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.:

65. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde

5 la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de sec.

con núm. de ident.: 64, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núm. de ident.: 70,

72-74. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes

de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en

10 donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde

la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico

seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 87 u 89, y la cadena no codificante

comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.:

88. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de

15 iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en

donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde

la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico

seleccionada de sec. con núm. de ident.: 90 o 92, y la cadena no codificante

comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de sec. con núm. de ident.: 91.

20 En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de

iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en

donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde

la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec.

con núm. de ident.: 101, y la cadena no codificante comprende una segunda
secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 102. En algunas
modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT
que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena
5 codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena
codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm.
de ident.: 103, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de
ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 104.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de
10 iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde
la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena
codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de
ident.: 105, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido
nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núm. de ident.: 65, 106-108. En
15 algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de
MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena
codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante
comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 109, y
la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec.
20 con núm. de ident.: 65. En algunas modalidades, en la presente descripción se
proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena
no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un
híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido

nucleico de la sec. con núm. de ident.: 110, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 111, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 112. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 113, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 114. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 115, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 116.

En algunas modalidades, el agente de iARN de MAPT descrito en la presente descripción puede comprender una cadena codificante que comprende una secuencia que tiene 1, 2 o 3 diferencias con respecto a las sec. con núms. de ident.: 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 63, 64, 66-69, 71, 75-87, 89, 90, 92-101, 103, 105, 109-111, 113, 115. En algunas modalidades, el agente de iARN de MAPT descrito en la presente

descripción puede comprender una cadena no codificante que comprende una secuencia que tiene 1, 2 o 3 diferencias con respecto a las sec. con núm. de ident.: 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 65, 70, 72-74, 88, 91, 102, 104, 106-108, 112, 114, 116.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes
5 de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante tienen un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

- 10 (a) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 25, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 26;
- (b) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 27, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 28;
- 15 (c) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 29, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 30;
- (d) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 31, y la cadena no codificante tiene una segunda
20 secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 32;
- (e) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 33, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 34;

- (f) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 35, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 36;
- 5 (g) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 37, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 38;
- (h) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 39, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40;
- 10 (i) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 41, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 42;
- (j) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 43, y la cadena no codificante tiene una segunda
- 15 secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 44;
- (k) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 45, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 46;
- (l) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la
- 20 sec. con núm. de ident.: 47, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 48;

- (m) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 63, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40;
- (n) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico
5 seleccionada de una cualquiera de las sec. con núm. de ident.: 64, 66-69, 71, 75-86, 93-100, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 65;
- (o) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 64, y la cadena no codificante tiene una segunda
10 secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de la sec. con núm. de ident.: 70, 72-74;
- (p) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 87 u 89, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con
15 núm. de ident.: 88;
- (q) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 90 o 92, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con
núm. de ident.: 91;
- (r) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec.
20 con núm. de ident.: 101, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 102;

- (s) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 103, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 104;
- 5 (t) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 105, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de la sec. con núm. de ident.: 65, 106-108;
- 10 (u) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 109, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 65;
- (v) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 110, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40;
- 15 (w) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 111, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 112;
- (x) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 113, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 114; y
- 20 (y) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 115, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 116.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de sec. con núm. de ident.: 25, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de sec. con núm. de ident.: 26. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 27, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 28. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 29, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 30. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 31, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 32. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT

que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 33, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la

5 sec. con núm. de ident.: 34. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 35, y la cadena no codificante tiene una

10 segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 36. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.:

15 37, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 38. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de

20 ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 39, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena

codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 41, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 42. En algunas modalidades, en la presente descripción se

5 proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 43, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 44. En algunas

10 modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 45, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la

15 sec. con núm. de ident.: 46. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 47, y la cadena no codificante tiene una

20 segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 48.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la

cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 63, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una

5 cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núm. de ident.: 64, 66-69, 71, 75-86, 93-100, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de sec. con núm. de ident.: 65. En algunas modalidades, en la presente

10 descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de sec. con núm. de ident.: 64, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las

15 sec. con núm. de ident.: 70, 72-74. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico seleccionada de la sec. con núm. de ident.: 87 u 89, y la cadena no

20 codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 88. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un

híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico seleccionada de sec. con núm. de ident.: 90 o 92, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de sec. con núm. de ident.: 91. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 101, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 102. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 103, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 104.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 105, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico seleccionada de una cualquiera de las sec. con núm. de ident.: 65, 106-108. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena

codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 109, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 65. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una

5 cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 110, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una

10 cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 111, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 112. En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de

15 iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 113, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 114. En algunas modalidades, en la presente descripción se

20 proporcionan agentes de iARN de MAPT que tienen una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido, y en donde la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido

nucleico de la sec. con núm. de ident.: 115, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 116.

Tabla 2: Agentes de iARN de MAPT con modificaciones

Agente de iARN de MAPT núm.	Cadena	Secuencia del extremo 5' al 3'	Sec. con núm. de ident.
13	S	mA*mC*mAmAmGmCfUmGfAfCfCmUmUmCmCmGmCmGmA*mG*mA	25
	AS	VPmU*fC*mUmCmGfCmGmGmAmAmGmGmUfCmAfGmCmUmUmGmU*mG*mG	26
14	S	mA*mG*mAmUmUmGfAmAfAfCfCmCmAmCmAmAmGmCmU*mG*mA	27
	AS	VPmU*fC*mAmGmCfUmUmGmUmGmGmGmUfUmUfCmAmAmUmCmU*mU*mU	28
15	S	mA*mA*mUmAmAmAfAmAfGfAfUmUmGmAmAmAmCmCmC*mA*mA	29
	AS	VPmU*fU*mGmGmGfUmUmUmCmAmAmUmCfUmUfUmUmUmAmUmU*mU*mC	30
16	S	mG*mG*mAmAmAmUfAmAfAfAfAmGmAmUmUmGmAmAmA*mC*mA	31
	AS	VPmU*fG*mUmUmUfCmAmAmUmCmUmUmUfUmUfAmUmUmUmCmC*mU*mC	32
17	S	mG*mG*mCmGmGmAfGmGfAfAfAmUmAmAmAmAmAmGmA*mU*mA	33
	AS	VPmU*fA*mUmCmUfUmUmUmUmAmUmUmUfCmCfUmCmCmGmCmC*mA*mG	34
18	S	mG*mA*mAmGmUmAfAmAfAfUfCmUmGmAmGmAmAmGmC*mU*mA	35
	AS	VPmU*fA*mGmCmUfUmCmUmCmAmGmAmUfUmUfUmAmCmUmUmC*mC*mA	36
19	S	mG*mG*mAmAmGmUfAmAfAfAfUmCmUmGmAmGmAmAmG*mC*mA	37
	AS	VPmU*fG*mCmUmUfCmUmCmAmGmAmUmUfUmUfAmCmUmUmCmC*mA*mC	38
20	S	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA	39
	AS	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	40
21	S	mC*mC*mAmGmGmUfGmGfAfAfGmUmAmAmAmAmUmCmU*mG*mA	41
	AS	VPmU*fC*mAmGmAfUmUmUmUmAmCmUmUfCmCfAmCmCmUmGmG*mC*mC	42
22	S	mC*mA*mAmGmUmCfCmAfAfGfAmUmCmGmGmCmUmCmC*mA*mA	43
	AS	VPmU*fU*mGmGmAfGmCmCmGmAmUmCmUfUmGfGmAmCmUmUmG*mA*mC	44
23	S	mU*mC*mUmGmGmUfGmAfAfCfCmUmCmCmAmAmAmAmU*mC*mA	45
	AS	VPmU*fG*mAmUmUfUmUmGmGmAmGmGmUfUmCfAmCmCmAmGmA*mG*mC	46
24	S	mC*mA*mGmGmUmGfGmAfAfGfUmAmAmAmAmUmCmUmG*mA*mA	47
	AS	VPmU*fU*mCmAmGfAmUmUmUmUmAmCmUfUmCfCmAmCmCmUmG*mG*mC	48
31	S	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA	63

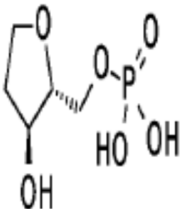
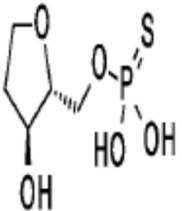
	AS	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	40
32	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA	64
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
33	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfA(Ahd)mUmCmUmGmAmGmA*mA*mA	66
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
34	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfA(n)fAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA	67
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
35	S	mG*mU*mGmGmAmAGmUfA(n)fAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA	68
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
36	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmU(n)fAfAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA	69
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
37	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA	64
	AS	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAfUmUmUmUfAmCfUmUfCmCfAmC*mC*mU	70
38	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmA(Uhd)mCfUmGmAmGmA*mA*mA	71
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
39	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA	64
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCfAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	72
40	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA	64
	AS	VPmU*fU*fUmCmUmCfAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	73
41	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA	64
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAmGmAmUmUmUmUfAmCmUmUmCmCmAmC*mC*mU	74
42	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfA(Uhd)fUmCfUmGmAmGmA*mA*mA	75
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
43	S	(Ghd)*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA	76
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
44	S	mG*(Uhd)*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA	77
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
45	S	mG*mU*(Ghd)mGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA	78
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
46	S	mG*mU*mGmGmA(Ahd)mGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA	79
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
47	S	mG*mU*mGmGmAmAmG(Uhd)fAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA	80
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU	65
48	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmU(Ahd)fAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA	81

	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA* ^m C* ^m U	65
49	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfA(Ahd)fAmAmUmCmUmGmAmGmA* ^m A* ^m A	82
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA* ^m C* ^m U	65
50	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmC(Uhd)mGmAmGmA* ^m A* ^m A	83
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA* ^m C* ^m U	65
51	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmG(Ahd)* ^m A* ^m A	84
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA* ^m C* ^m U	65
52	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*(Ahd)* ^m A	85
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA* ^m C* ^m U	65
53	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA* ^m A*(Ahd)	86
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA* ^m C* ^m U	65
54	S	mC* ^m C* ^m AmAmGmUmGmUfGfGfCmU(Chd)mAmUmUmAmGmG* ^m C* ^m A	87
	AS	VPmU*fG*mCmCfUmAmAfUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUmGmG* ^m A* ^m G	88
55	S	mC* ^m C* ^m AmAmGmUmGmU(n)fGfCmU(Chd)mAmUmUmAmGmG* ^m C* ^m A	89
	AS	VPmU*fG*mCmCfUmAmAfUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUmGmG* ^m A* ^m G	88
56	S	mU*mG*mCmAmAmAmUmA(n)fUfCmU(Ahd)mCmAmAmAmCmC* ^m A* ^m A	90
	AS	VPmU*fU*mGmGfUmUmUfGmUmAmGmAmCfUmAfUmUmUmGmCmA* ^m C* ^m C	91
57	S	mU*mG*mCmAmAmAmUmAfGfUfCmU(Ahd)mCmAmAmAmCmC* ^m A* ^m A	92
	AS	VPmU*fU*mGmGfUmUmUfGmUmAmGmAmCfUmAfUmUmUmGmCmA* ^m C* ^m C	91
58	S	mG*mU*mG(Ghd)mAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA* ^m A* ^m A	93
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA* ^m C* ^m U	65
59	S	mG*mU*mGmG(Ahd)mAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA* ^m A* ^m A	94
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA* ^m C* ^m U	65
60	S	mG*mU*mGmGmAmA(Ghd)mUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA* ^m A* ^m A	95
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA* ^m C* ^m U	65
61	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfA(Ahd)mAmUmCmUmGmAmGmA* ^m A* ^m A	96
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA* ^m C* ^m U	65
62	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmU(Chd)mUmGmAmGmA* ^m A* ^m A	97
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA* ^m C* ^m U	65
63	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmU(Ghd)mAmGmA* ^m A* ^m A	98
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA* ^m C* ^m U	65
64	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmG(Ahd)mGmA* ^m A* ^m A	99
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA* ^m C* ^m U	65
65	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmA(Ghd)mA* ^m A* ^m A	100

	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA*mC*mU	65
66	S	mC*mC*mAmGmGmUmGmGfAfAfGmU(Ahd)mAmAmAmUmCmU*mG*mA	101
	AS	VPmU*fC*mAmGfAmUmUfUmUmAmCmUmUfCmCfAmCmCmUmGmG*mC*mC	102
67	S	mG*mG*mAmAmGmUmAmAfAfAfUmC(Uhd)mGmAmGmAmAmG*mC*mA	103
	AS	VPmU*fG*mCmUfUmCmUfCmAmGmAmUmUfUmUfAmCmUmUmCmC*mA*mC	104
68	S	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmAmA*mA*	105
	AS	VPmU*fU*mUmCmUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA*mC*mU	106
69	S	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmAmA*mA*	105
	AS	VPmU*fU*mUfCmUfCfAmGfAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA*mC*mU	107
70	S	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmAmA*mA*	105
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA*mC*mU	65
71	S	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmAmA*mA*	105
	AS	VPmU*fU*mUmCfUfCfAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA*mC*mU	108
72	S	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfA(n)fAmAmUmCmUmGmAmGmAmA*mA*	109
	AS	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA*mC*mU	65
73	S	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmAmA*mA*mG	110
	AS	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA*mC*mU	40
74	S	mA*mA*fGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmAmA*mA*mA	111
	AS	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmU*mC*mC*mA*mC*mC*mU	112
75	S	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmAmAmAdTdT*	113
	AS	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmC*mA*mCdTdT	114
76	S	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmAmA*mA*	115
	AS	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA*mC*mC*mU	116

Abreviaturas – “m” indica 2'-OMe; “f” indica 2'-fluoro; “*” indica un enlace de fosforotioato; “VP” indica 5'-vinilfosfonato; “Uhd” indica 2'-O-hexadecil uridina; “Chd” indica 2'-O-hexadecil citidina; “Ahd” indica 2'-O-hexadecil adenosina; “iAb” indica la porción abásica invertida; “n” indica la porción abásica; “S” significa la cadena codificante; “AS” significa la cadena no codificante.

Tabla 3. Entidades abásicas o abásicas invertidas (iAb)

	Estructura
1 (abásico)	
2 (iAb)	

“5” y “3” indican la dirección de 5' a 3' de las secuencias.

En algunas modalidades, la cadena codificante del agente de iARN de MAPT

5 tiene una porción de suministro. En algunas modalidades, la cadena codificante del agente de iARN de MAPT tiene una porción de suministro conjugada con el extremo 5' o 3' de la cadena codificante. En algunas modalidades, la cadena codificante del agente de iARN de MAPT tiene una porción de suministro conjugada con un nucleótido de la cadena codificante. la porción de suministro puede facilitar la entrada del agente de iARN

10 en las células. En algunas modalidades, la porción de suministro es α -tocoferol o ácido palmítico (ver Tabla 4). En algunas modalidades, la porción de suministro es una porción de suministro conocido para administrar un agente de iARN en una célula, por ejemplo, una porción de suministro descrito en Hu et al., Signal Transduction and Targeted Therapy (2020) 5:101. La ubicación de una porción de suministro en el agente de iARN

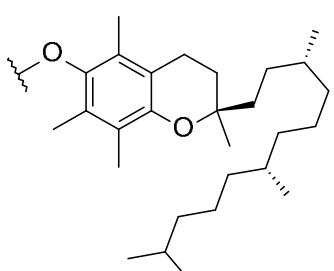
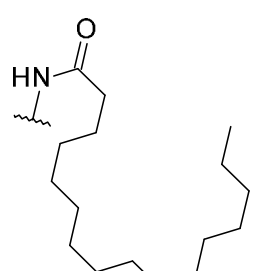
15 debe superar la posible carga ineficiente de AGO2 (Argonaute-2) u otro impedimento de la actividad del complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC).

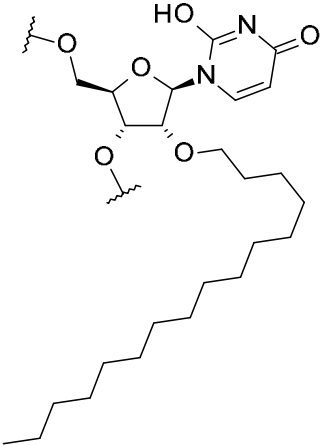
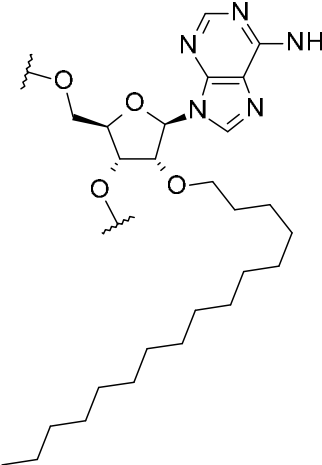
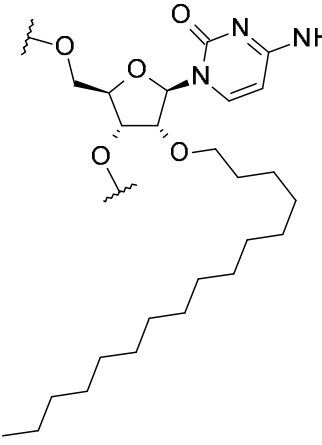
En algunas modalidades, la porción de suministro se conjuga con el extremo 5' o 3' de la cadena codificante a través de un enlazador. En algunas modalidades, el enlazador se selecciona del enlazador 1, enlazador 2, enlazador 3 o enlazador 4 de la Tabla 5. Otros enlazadores adecuados se conocen en la técnica. En la Tabla 6 se muestran pares

5 ilustrativos de enlazador - porción de suministro. En algunas modalidades, el agente de iARN de MAPT tiene un par de enlazador - porción de suministro de la Tabla 6.

En algunas modalidades, la porción de suministro se conjuga con un nucleótido de la cadena codificante. En ese caso, la porción de suministro es un nucleótido modificado ubicado en la cadena codificante. En algunas modalidades, el nucleótido modificado es 2'-O-hexadeciluridina, 2'-O-hexadecilcitidina, 2'-O-hexadecilguanina o 2'-O-hexadeciladenosina (Tabla 4).

Tabla 4. Porciones de suministro

Resto de suministro	Estructura
1	α-Tocoferol
	
2	Ácido palmítico
	

3	Uhd (2'-O-hexadecil uridina) 
4	Ahd (2'-O-hexadecil adenosina) 
5	Chd (2'-O-hexadecil citidina) 
6	Ghd (2'-O-hexadecil guanina)

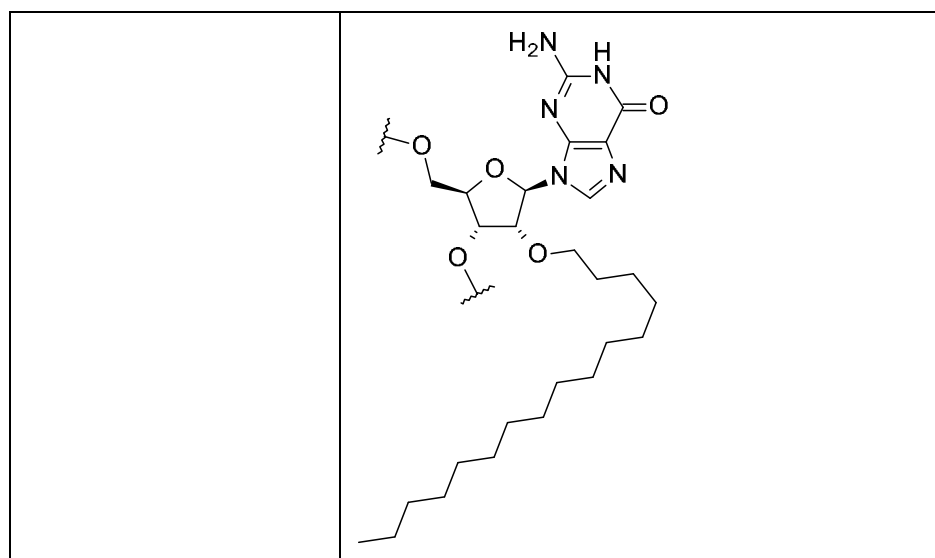


Tabla 5. Enlazadores

Enlazador	Estructura
1	Enlazador Teg (tetraetilenglicol)
	Cadena codificante-
2	Enlazador piperidinol-PEG
	 Cadena codificante
3	Enlazador Teg (tetraetilenglicol) PS
	Cadena codificante-
4	Enlazador de piperidinol-PEG PS

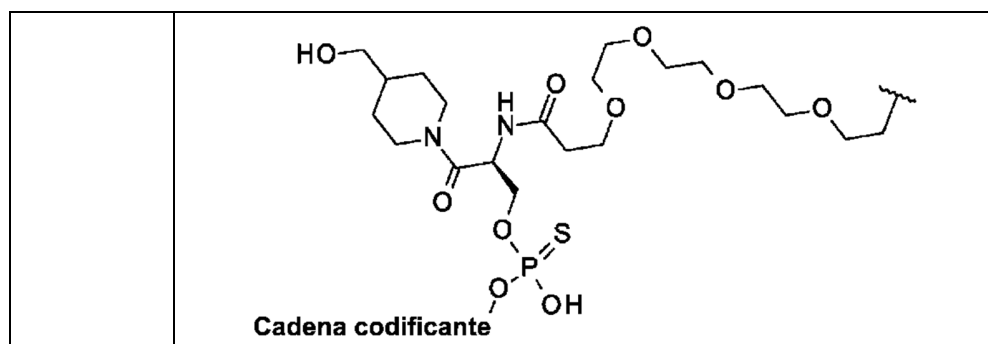
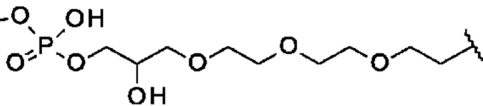
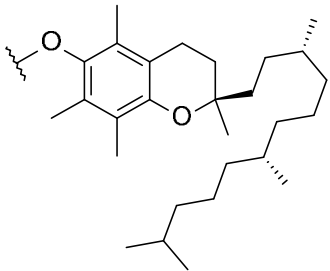
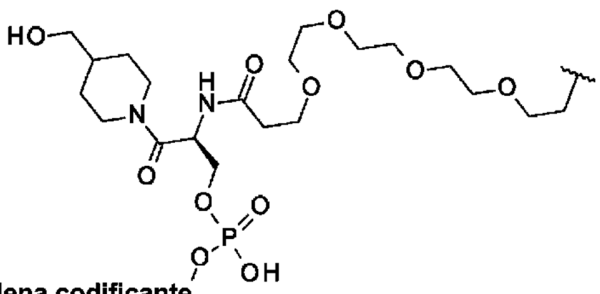
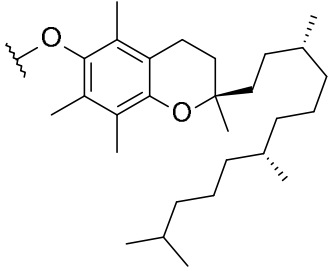
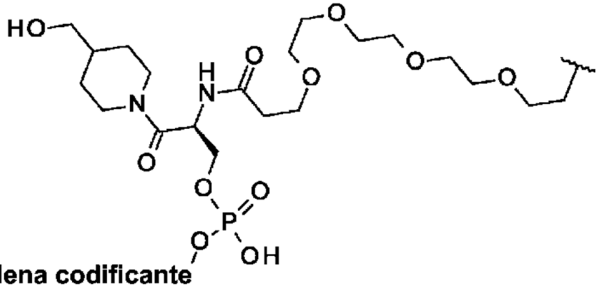
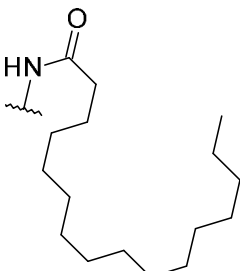
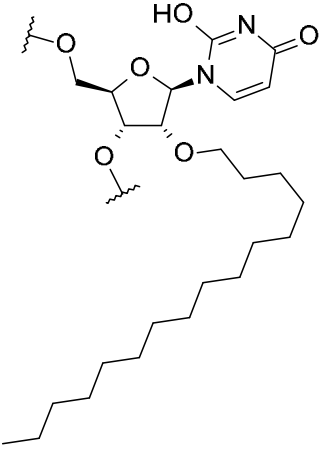
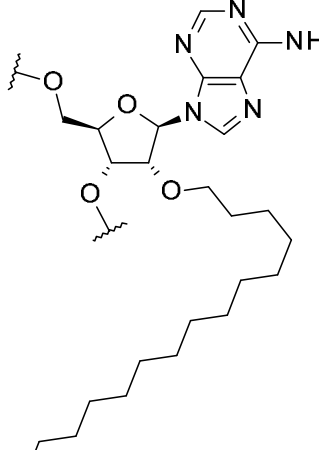
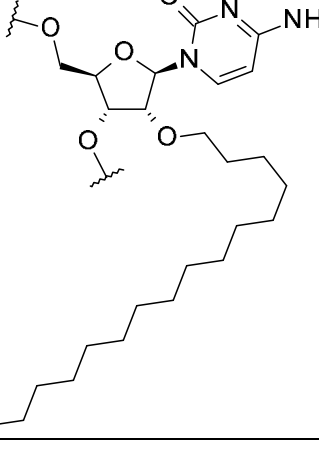
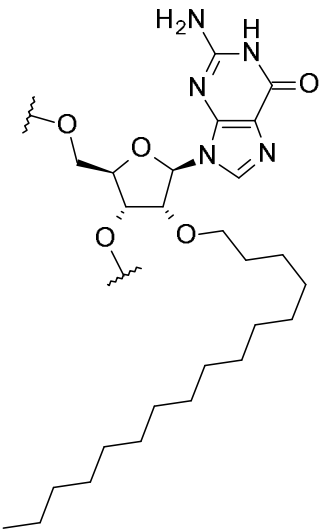


Tabla 6. Pares de enlazador - porción de suministro (LDP)

LDP	Enlazador	Resto de suministro
1	Enlazador Teg (tetraetilenglicol)	α -Tocoferol
	 Cadena codificante	
2	Enlazador piperidinol-PEG	α -Tocoferol
	 Cadena codificante	
3	Enlazador piperidinol-PEG	Ácido palmítico
	 Cadena codificante	

4	Ninguna	Uhd
		
5	Ninguna	Ahd
		
6	Ninguna	Chd
		

7	Ninguna	Ghd
		

En un aspecto adicional, se proporcionan en la presente descripción agentes de iARN MAPT de Fórmula (I): R-L-D, en donde R es un ARN bicatenario (ARNbc) que tiene una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido; en donde D es un medio de suministro para administrar el ARNbc en una célula; y en donde L es un medio de enlace para enlazar el ARNbc al medio de suministro, u opcionalmente ausente, en donde la hebra codificante y la hebra no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 1, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 2;
- (b) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 3, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 4;

- (c) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 5, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 6;
- 5 (d) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 7, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 8;
- (e) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 9, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 10;
- 10 (f) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 11, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 12;
- (g) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 13, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 14;
- 15 (h) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 15, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- (i) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 17, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 18;
- 20

- (j) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 19, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 20;
- 5 (k) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 21, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 22;
- (l) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 23, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 24;
- 10 (m) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 55, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- (n) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 56, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- 15 (o) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 57, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 58;
- (p) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 59, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 58;
- 20

(q) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 60, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 61;

(r) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 62, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 61;

(s) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 117, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 118;

(t) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 119, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16,

en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT de la Fórmula (I): R-L-D, en donde R es un ARN bicatenario (ARNbc) que tiene una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido; en donde D es un medio de suministro para administrar el ARNbc en una célula; y en donde L es un medio de enlace para enlazar el ARNbc al medio de suministro, u opcionalmente

ausente, en donde la hebra codificante y la hebra no codificante tienen un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 1, y la cadena no codificante tiene una segunda
5 secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 2;
- (b) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 3, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 4;
- (c) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la
10 sec. con núm. de ident.: 5, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 6;
- (d) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 7, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 8;
- (e) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la
15 sec. con núm. de ident.: 9, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 10;
- (f) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 11, y la cadena no codificante tiene una segunda
20 secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 12;
- (g) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 13, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 14;

- (h) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 15, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- 5 (i) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 17, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 18;
- (j) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 19, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 20;
- 10 (k) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 21, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 22;
- (l) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 23, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 24;
- 15 (m) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 55, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- (n) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 56, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16;
- 20

(o) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 57, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 58;

5 (p) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 59, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 58;

(q) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 60, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 61;

10 (r) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 62, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 61;

(s) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 117, y la cadena no codificante tiene una segunda
15 secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 118; y

(t) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 119, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 16,

20 en donde opcionalmente uno o más nucleótidos de la cadena codificante y la cadena no codificante son nucleótidos modificados independientemente, y en donde opcionalmente uno o más enlaces internucleotídicos de la cadena codificante y la cadena no codificante son enlaces internucleotídicos modificados.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT de la Fórmula (I): R-L-D, en donde R es un ARN bicatenario (ARNbc) que tiene una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido; en donde D es un
5 medio de suministro para administrar el ARNbc en una célula; y en donde L es un medio de enlace para enlazar el ARNbc al medio de suministro, u opcionalmente ausente, en donde la hebra codificante y la hebra no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico
10 de la sec. con núm. de ident.: 25, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 26;
- (b) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 27, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 28;
- 15 (c) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 29, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 30;
- (d) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 31, y la cadena no codificante comprende
20 una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 32;
- (e) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 33, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 34;

- (f) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 35, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 36;
- 5 (g) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 37, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 38;
- (h) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 39, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40;
- 10 (i) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 41, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 42;
- (j) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 43, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 44;
- 15 (k) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 45, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 46;
- (l) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 47, y la cadena no codificante comprende una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 48;
- 20 (m) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 105, y la cadena no codificante comprende

una segunda secuencia de ácido nucleico seleccionada de las sec. con
núm. de ident.: 65, 106-108;

(n) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico
de la sec. con núm. de ident.: 109, y la cadena no codificante comprende

5 una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 65;

(o) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico
de la sec. con núm. de ident.: 110, y la cadena no codificante comprende
una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40;

(p) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico
10 de la sec. con núm. de ident.: 111, y la cadena no codificante comprende
una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 112;

(q) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico de
la sec. con núm. de ident.: 113, y la cadena no codificante comprende una
segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 114; y

15 (r) la cadena codificante comprende una primera secuencia de ácido nucleico
de la sec. con núm. de ident.: 115, y la cadena no codificante comprende
una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 116.

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan agentes
de iARN de MAPT de la Fórmula (I): R-L-D, en donde R es un ARN bicatenario
20 (ARNbc) que tiene una cadena codificante y una cadena no codificante, en donde la
cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido; en donde D es un
medio de suministro para administrar el ARNbc en una célula; y en donde L es un
medio de enlace para enlazar el ARNbc al medio de suministro, u opcionalmente

ausente, en donde la hebra codificante y la hebra no codificante tienen un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 25, y la cadena no codificante tiene una segunda
5 secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 26;
- (b) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 27, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 28;
- (c) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la
10 sec. con núm. de ident.: 29, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 30;
- (d) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 31, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 32;
- (e) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la
15 sec. con núm. de ident.: 33, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 34;
- (f) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la
20 sec. con núm. de ident.: 35, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 36;
- (g) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 37, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 38;

- (h) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 39, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40;
- 5 (i) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 41, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 42;
- (j) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 43, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 44;
- 10 (k) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 45, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 46;
- (l) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 47, y la cadena no codificante tiene una segunda
- 15 secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 48;
- (m) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 105, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico seleccionada de las sec. con núm. de ident.: 65, 106-108;
- 20 (n) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 109, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 65;

- (o) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 110, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 40;
- (p) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 111, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 112;
- (q) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 113, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 114; y
- (r) la cadena codificante tiene una primera secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 115, y la cadena no codificante tiene una segunda secuencia de ácido nucleico de la sec. con núm. de ident.: 116.

En algunas modalidades, el medio de suministro se conjuga con la cadena codificante. En algunas modalidades, el medio de suministro se conjuga con el extremo 5' o 3' de la cadena codificante. En algunas modalidades, el medio de suministro se conjuga con un nucleótido de la cadena codificante. En algunas modalidades, el medio de suministro es ácido palmítico o α -tocoferol. En algunas modalidades, los medios de enlace se seleccionan del grupo que consiste en el Enlazador 1, Enlazador 2, Enlazador 3 y Enlazador 4 de la Tabla 5.

La cadena codificante y la cadena no codificante del agente de iARN de MAPT se pueden sintetizar usando cualquier método de polimerización de ácido nucleico conocido en la técnica, por ejemplo, síntesis en fase sólida mediante el empleo de la metodología química de fosforamidita (p. ej., Current Protocols in Nucleic Acid

Chemistry, Beaucage, S.L. et al. (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, EE. UU.), H-fosfonato, química de fosforotriéster o síntesis enzimática. Se pueden usar sintetizadores comerciales automatizados, por ejemplo, MerMade™ 12 de LGC Biosearch Technologies, u otros sintetizadores de BioAutomation o Applied

5 Biosystems. Los enlaces de fosforotioato se pueden introducir usando un reactivo sulfurante, tal como disulfuro de fenilacetilo o DDTT (((dimetilaminometiliden) amino)-3H-1,2,4-ditiazolona-3-tiona). Se conoce bien el uso de técnicas similares y amiditas modificadas disponibles en el mercado y productos de vidrio de poro controlado (CPG) para sintetizar oligonucleótidos modificados u oligonucleótidos conjugados.

10 Pueden usarse métodos de purificación para excluir las impurezas no deseadas del producto oligonucleotídico final. Las técnicas de purificación comúnmente utilizadas para oligonucleótidos monocatenarios incluyen cromatografía líquida de alto rendimiento de par iónico de fase inversa (RP-IP-HPLC), electroforesis en gel capilar (CGE), HPLC de intercambio aniónico (AX-HPLC) y cromatografía de
15 exclusión por tamaño (SEC). Después de la purificación, los oligonucleótidos pueden analizarse mediante espectrometría de masas y cuantificarse mediante espectrofotometría a una longitud de onda de 260 nm. Después, la cadena codificante y la cadena no codificante pueden hibridar para formar un híbrido.

En otro aspecto, en la presente descripción se proporcionan composiciones
20 farmacéuticas que comprenden un agente de iARN de MAPT descrito en la presente descripción y un portador farmacéuticamente aceptable. En la presente descripción también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un medio para reducir la expresión de MAPT en una célula y un portador farmacéuticamente

aceptable. Tales composiciones farmacéuticas también pueden comprender uno o más excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante métodos bien conocidos en la técnica (p. ej., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 23ra edición
5 (2020), A. Loyd et al., Academic Press).

En un aspecto adicional, en la presente descripción se proporcionan métodos para reducir la expresión de MAPT en una célula (p. ej., una neurona), dichos métodos pueden incluir introducir un agente de iARN de MAPT descrito en la presente descripción en la célula; e incubar la célula durante un tiempo suficiente para la degradación del ARNm de
10 MAPT, y así reducir la expresión de MAPT en la célula. El agente de iARN de MAPT puede introducirse en la célula (por ejemplo, una neurona) mediante el uso de un método conocido en la técnica, por ejemplo, transfección, electroporación, microinyección o captación por la célula a través de mecanismos de transporte naturales.

En otro aspecto, en la presente descripción se proporcionan métodos para
15 reducir la expresión de MAPT en un paciente que lo necesita, y dicho método comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un agente de iARN de MAPT o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción. La agregación de MAPT puede ser provocada por la sobreexpresión de la proteína MAPT o una mutación que afecte la estructura de la proteína, lo que da como resultado una mayor tendencia
20 de la proteína MAPT a autoasociarse. Por lo tanto, reducir el nivel de expresión de MAPT puede ser beneficioso para el paciente con tauopatía.

En otro aspecto, en la presente descripción se proporcionan métodos para tratar una tauopatía en un paciente que lo necesita, y dicho método comprende

administrar al paciente una cantidad eficaz del agente de iARN de MAPT o una
 composición farmacéutica descrita en la presente descripción. Una tauopatía
 ilustrativa incluye, pero no se limita a, enfermedad de Alzheimer (EA), demencia
 frontotemporal (FTD), demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado al
 5 cromosoma 17 (FTDP-17), degeneración lobar frontotemporal (FTLD), demencia
 frontotemporal variante conductual (bvFTD), afasia progresiva primaria variante no
 fluida (nfvPPA), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick (PiD), afasia
 progresiva primaria - semántica (PPA-S), afasia progresiva primaria - logopénica
 (PPA-L), tauopatía multisistémica con demencia presenil (MSTD), demencia con
 10 ovillos neurofibrilares (NFT), FTD con enfermedad de la motoneurona, parálisis
 supranuclear progresiva (PSP), complejo de esclerosis lateral
 amiotrófica/parkinsonismo-demencia (ALS-PDC), demencia de grano argirófilo (AGD),
 angiopatía amiloide de tipo británico, angiopatía amiloide cerebral, encefalopatía
 traumática crónica (CTE), degeneración corticobasal (CBD), enfermedad de
 15 Creutzfeldt-Jakob (CJD), demencia pugilística, ovillos neurofibrilares difusos con
 calcificación, síndrome de Down, epilepsia, enfermedad de Gerstmann-Straussler-
 Scheinker, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Huntington, miositis
 con cuerpos de inclusión, encefalopatía por plomo, enfermedad de Lytico-Bodig
 (complejo de Parkinson-demencia de Guam), meningioangiomas, atrofia
 20 multisistémica, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NP-C),
 enfermedad de la motoneurona no guamaniana con ovillos neurofibrilares,
 parkinsonismo posencefálico, angiopatía amiloide cerebral por proteína priónica,
 gliosis subcortical progresiva, demencia por ovillos solo, demencia predominante de

ovillos, ganglioglioma, gangliocitoma, panencefalitis esclerosante subaguda, esclerosis tuberosa, lipofuscinosis, tauopatía primaria relacionada con la edad (PART), tauopatías gliales globulares (GGT). En algunas modalidades, la tauopatía es enfermedad de Alzheimer (EA), demencia frontotemporal (FTD) o parálisis

5 supranuclear progresiva (PSP).

El agente de iARN de MAPT se puede administrar al paciente por vía intratecal, intracerebroventricular o mediante inyección en la cisterna magna. En algunas modalidades, el agente de iARN de MAPT se administra al paciente por vía intratecal a través de un catéter.

10 Los regímenes de dosificación de iARN pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima deseada (por ejemplo, una respuesta terapéutica). Por ejemplo, se puede administrar un solo bolo, se pueden administrar varias dosis divididas a lo largo del tiempo, o la dosis se puede reducir o aumentar proporcionalmente, según indiquen las exigencias de la situación terapéutica.

15 Los valores de dosificación pueden variar según el tipo y la gravedad de la afección a aliviar. Se entiende además que para cualquier sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones.

20 En otro aspecto, en la presente descripción se proporcionan agentes de iARN de MAPT o composiciones farmacéuticas que comprenden un agente de iARN de MAPT para usar en la reducción de la expresión de MAPT. En la presente descripción también se proporcionan agentes de iARN de MAPT o la composición farmacéutica que comprende

un agente de iARN de MAPT para usar en un tratamiento. En la presente descripción también se proporcionan agentes de iARN de MAPT o composiciones farmacéuticas que comprenden un agente de iARN de MAPT para usar en el tratamiento de una tauopatía.

En la presente descripción también se proporcionan usos de agentes de iARN de MAPT en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una tauopatía.

Como se usa en la presente descripción, los términos “un”, “una”, “el/la” y términos similares usados en el contexto de la presente descripción (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse como que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente

descripción o se contradiga claramente por el contexto.

Como se usa en la presente descripción, el término “alquilo” significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, “alquilo C₁-C₂₀” significa un radical que tiene de 1 a 20 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada.

Como se usa en la presente descripción, “cadena no codificante” significa un oligonucleótido que es complementario a una región de una secuencia objetivo. Asimismo, y como se usa en la presente descripción, “cadena codificante” significa un oligonucleótido que es complementario a una región de una cadena no codificante.

Como se usa en la presente descripción, “complementario” se refiere a una relación estructural entre dos nucleótidos (por ejemplo, en dos ácidos nucleicos opuestos o en regiones opuestas de una sola cadena de ácido nucleico) que permite que los dos nucleótidos formen pares de bases entre sí. Por ejemplo, un nucleótido de purina de un ácido nucleico que es complementario a un nucleótido de pirimidina de un

ácido nucleico opuesto pueden aparearse mediante la formación de enlaces de hidrógeno entre sí. Los nucleótidos complementarios pueden aparearse a la manera de Watson-Crick o de cualquier otra manera que permita la formación de híbridos estables. Asimismo, dos ácidos nucleicos pueden tener regiones de múltiples

5 nucleótidos que son complementarios entre sí para formar regiones de complementariedad, como se describe en la presente descripción.

Como se usa en la presente descripción, un “porción de suministro” se refiere a una porción química que facilita la entrada de un oligonucleótido o agente de iARN en una célula. La porción de suministro puede ser lípido, colesterol, vitamina E, carbohidrato, aminoazúcar, polipéptido o proteína.

10 Como se usa en la presente descripción, “híbrido”, en referencia a ácidos nucleicos u oligonucleótidos, significa una estructura formada a través del apareamiento de bases complementarias de dos secuencias antiparalelas de nucleótidos (es decir, en direcciones opuestas), ya sea formada por dos cadenas de ácido nucleico separadas o por una sola cadena plegada (por ejemplo, a través de una horquilla).

Una “cantidad efectiva” se refiere a una cantidad necesaria (durante períodos de tiempo y por los medios de administración) para lograr el resultado terapéutico deseado. Una cantidad efectiva de un agente de iARN puede variar de acuerdo con factores tales como el estado patológico, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad del agente de iARN para inducir una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad efectiva es también una en la cual cualquier efecto tóxico o perjudicial del agente de iARN es superado por los efectos beneficiosos desde el punto de vista terapéutico.

El término “tener”, “que tiene” o “tiene”, cuando se refiere a una secuencia, significa consiste en o consiste esencialmente en.

El término “disminución” o “disminución de la expresión” se refiere a la expresión reducida de ARNm o proteína de un gen después del tratamiento de un reactivo, por ejemplo, un agente de iARN.

Como se usa en la presente descripción, “enlace internucleotídico modificado” significa un enlace internucleotídico que tiene una o más modificaciones químicas en comparación con un enlace internucleotídico de referencia que tiene un enlace fosfodiéster. Típicamente, un enlace internucleotídico modificado confiere una o más propiedades deseables a un ácido nucleico en el que está presente el enlace internucleotídico modificado. Por ejemplo, un nucleótido modificado puede mejorar la estabilidad térmica, la resistencia a la degradación, la resistencia a las nucleasas, la solubilidad, la biodisponibilidad, la bioactividad, la inmunogenicidad reducida, *etc.* En algunas modalidades, el enlace internucleotídico modificado es un enlace fosforotioato.

Como se usa en la presente descripción, “nucleótido modificado” se refiere a un nucleótido que tiene una o más modificaciones químicas en comparación con un nucleótido de referencia correspondiente seleccionado entre: ribonucleótido de adenina, ribonucleótido de guanina, ribonucleótido de citosina, ribonucleótido de uracilo, desoxirribonucleótido de adenina, desoxirribonucleótido de guanina, desoxirribonucleótido de citosina y desoxirribonucleótido de timidina. Un nucleótido modificado puede tener, por ejemplo, una o más modificaciones químicas en su azúcar, nucleobase y/o grupo fosfato. Adicional o alternativamente, un nucleótido modificado puede tener uno o más porciones químicas conjugadas con un nucleótido de referencia correspondiente. En algunas

modalidades, el nucleótido modificado es un nucleótido modificado con 2'-fluoro, un nucleótido modificado con 2'-O-metilo o un nucleótido modificado con 2'-O-alquilo, por ejemplo, un nucleótido modificado con 2'-O-alquilo C16. En algunas modalidades, el nucleótido modificado tiene un análogo de fosfato, por ejemplo, 5'-vinilfosfonato. En algunas modalidades, el nucleótido modificado es una porción abásica o una porción abásica invertida, por ejemplo, una porción que se muestra en la Tabla 3.

Como se usa en la presente descripción, el término “tauopatía” se refiere a una enfermedad asociada con la expresión, secreción, fosforilación, escisión y/o agregación anormales de la proteína Tau.

Como se usa en la presente descripción, “nucleótido” significa un compuesto orgánico que tiene un nucleósido (una nucleobase, por ejemplo, adenina, citosina, guanina, timina o uracilo, y un azúcar pentosa, por ejemplo, ribosa o 2'-desoxirribosa) unido a un grupo fosfato, que puede servir como unidad monomérica de polímeros de ácido nucleico tales como el ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN).

Como se usa en la presente descripción, “oligonucleótido” significa un polímero de nucleótidos enlazados, cada uno de los cuales puede estar modificado o no. Un oligonucleótido tiene típicamente menos de aproximadamente 100 nucleótidos de longitud.

Como se usa en la presente descripción, “extremo no apareado” se refiere al nucleótido o nucleótidos desapareados que sobresalen de la estructura híbrida de un oligonucleótido bicatenario. Un extremo no apareado puede incluir uno o más nucleótidos desapareados que se extienden desde una región híbrida en el extremo 5' o el extremo 3' de un oligonucleótido bicatenario. El extremo no apareado puede ser

un extremo no apareado en 3' o 5' en la cadena no codificante o la cadena codificante de un oligonucleótido bicatenario.

El término “paciente”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un paciente humano.

5 Como se usa en la presente descripción, “análogo de fosfato” significa una porción química que imita las propiedades electrostáticas y/o estéricas de un grupo fosfato. En algunas modalidades, un análogo de fosfato se ubica en el nucleótido terminal 5' de un oligonucleótido en lugar de un 5'-fosfato, que a menudo es susceptible a la eliminación enzimática. Un análogo de 5'-fosfato puede incluir un enlace resistente
10 a fosfatasa. Los ejemplos de análogos de fosfato incluyen 5' metileno fosfonato (5'-MP) y 5'-(E)-vinilfosfonato (5'-VP). En algunas modalidades, el análogo de fosfato es 5'-VP.

El término “% de identidad de secuencia” o “porcentaje de identidad de secuencia” con respecto a una secuencia de ácido nucleico de referencia se define como el porcentaje de nucleótidos, nucleósidos o nucleobases en una secuencia
15 candidata que son idénticos a los nucleótidos, nucleósidos o nucleobases en la secuencia de ácido nucleico de referencia, después de alinear las secuencias de manera óptima e introducir espacios o extremos no apareados, si es necesario, para lograr el por ciento máximo de identidad de secuencia. El alineamiento con el fin de determinar el por ciento de identidad de secuencia del ácido nucleico se puede lograr
20 de varias maneras que están dentro de la habilidades en la técnica, por ejemplo, usando programas informáticos disponibles públicamente, por ejemplo, los descritos en Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel *et al.*, eds., 1987, Supp. 30, sección 7.7.18, Tabla 7.7.1), y que incluyen el programa informático BLAST, BLAST-2, ALIGN,

Clustal W2.0, Clustal X2.0 o Megalign (DNASTAR). Los expertos en la técnica pueden determinar los parámetros apropiados para medir el alineamiento, incluidos los algoritmos necesarios para lograr el máximo alineamiento en toda la longitud de las secuencias que se comparan. El porcentaje de “identidad de secuencia” se puede

5 determinar mediante la comparación de dos secuencias alineadas de manera óptima en una ventana de comparación, donde el fragmento de la secuencia de ácido nucleico en la ventana de comparación puede comprender adiciones o eliminaciones (p. ej., espacios o extremos no apareados) en comparación con la secuencia de referencia (que no comprende adiciones o eliminaciones) para un alineamiento óptimo de las dos

10 secuencias. El porcentaje se puede calcular mediante la determinación del número de posiciones en las que aparece el mismo nucleótido, nucleósido o nucleobase en ambas secuencias para obtener el número de posiciones coincidentes, dividir el número de posiciones coincidentes por el número total de posiciones en la ventana de comparación, y multiplicar el resultado por 100 para obtener el porcentaje de identidad

15 de secuencia. El resultado es el por ciento de identidad de la secuencia de interés con respecto a la secuencia de consulta.

Como se usa en la presente descripción, “iARN”, “agente de iARN”, “ARNi”, “agente de ARNi” y “agente de interferencia de ARN” significa un agente que media la degradación, específica de secuencia, de un ARNm objetivo mediante interferencia

20 del ARN, por ejemplo, a través de la vía del complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC). En algunas modalidades, el agente de iARN tiene una cadena codificante y una cadena no codificante, y la cadena codificante y la cadena no codificante forman un híbrido. En algunas modalidades, la cadena codificante tiene

una porción de suministro, por ejemplo, una porción de suministro conjugada con el extremo 5' o 3' de la cadena codificante o un nucleótido de la cadena codificante.

Como se usa en la presente descripción, “cadena” se refiere a una sola secuencia contigua de nucleótidos unidos entre sí a través de enlaces

5 internucleotídicos (por ejemplo, enlaces fosfodiéster o enlaces fosforotioato). Una cadena puede tener dos extremos libres (por ejemplo, un extremo 5' y un extremo 3').

Como se usa en la presente descripción, “MAPT” se refiere a un transcrito de ARNm de MAPT humano, que codifica una proteína Tau asociada a microtúbulos. Las secuencias de nucleótidos de variantes del transcrito de MAPT humano y las secuencias
10 de aminoácidos de isoformas de la proteína tau humana pueden encontrarse en:

- i. Variante 1 del transcrito de MAPT → isoforma 1 de la proteína tau: NM_016835.5 (secuencia de nucleótidos) → NP_055819.3 (secuencia de aminoácidos);
- ii. Variante 2 del transcrito de MAPT → Isoforma 2 de la proteína Tau: NM_005910.6 (secuencia de nucleótidos) → NP_005901.2 (secuencia de aminoácidos);
- 15 iii. Variante 3 del transcrito de MAPT → Isoforma 3 de la proteína Tau: NM_016834.5 (secuencia de nucleótidos) → NP_058518.1 (secuencia de aminoácidos);
- iv. Variante 4 del transcrito de MAPT → Isoforma 4 de la proteína Tau: NM_016841.5 (secuencia de nucleótidos) → NP_058525.1 (secuencia de aminoácidos);
- v. Variante 5 del transcrito de MAPT → isoforma 5 de la proteína tau:
20 NM_001123067.4 (secuencia de nucleótidos) → NP_001116539.1 (secuencia de aminoácidos);

- vi. Variante 6 del transcrito de MAPT → Isoforma 6 de la proteína Tau:
NM_001123066.4 (secuencia de nucleótidos) → NP_001116538.2 (secuencia de aminoácidos);
- vii. Variante 7 del transcrito de MAPT → Isoforma 7 de la proteína Tau:
5 NM_001203251.2 (secuencia de nucleótidos) → NP_001190180.1 (secuencia de aminoácidos);
- viii. Variante 8 del transcrito de MAPT → Isoforma 8 de la proteína Tau:
NM_001203252.2 (secuencia de nucleótidos) → NP_001190181.1 (secuencia de aminoácidos);
- 10 ix. Variante 9 del transcrito de MAPT → Isoforma 9 de la proteína Tau:
NM_001377265.1 (secuencia de nucleótidos) → NP_001364194.1 (secuencia de aminoácidos);
- x. Variante 10 del transcrito de MAPT → Isoforma 10 de la proteína Tau:
NM_001377266.1 (secuencia de nucleótidos) → NP_001364195.1 (secuencia
15 de aminoácidos);
- xi. Variante 11 del transcrito de MAPT → Isoforma 11 de la proteína Tau:
NM_001377267.1 (secuencia de nucleótidos) → NP_001364196.1 (secuencia de aminoácidos);
- xii. Variante 12 del transcrito de MAPT → Isoforma 4 de la proteína Tau:
20 NM_001377268.1 (secuencia de nucleótidos) → NP_001364197.1 (secuencia de aminoácidos).

La secuencia de nucleótidos de la variante 6 del transcrito de MAPT humano (que codifica tau 2N4R) puede encontrarse en NM_001123066.4:

1	GCAGTCACCG	CCACCCACCA	GCTCCGGCAC	CAACAGCAGC	GCCGCTGCCA	CCGCCCACCT
61	TCTGCCGCCG	CCACCACAGC	CACCTTCTCC	TCCTCCGCTG	TCCTCTCCCG	TCCTCGCCTC
121	TGTCGACTAT	CAGGTGAACT	TTGAACCAGG	ATGGCTGAGC	CCCGCCAGGA	GTTCTGAAGTG
181	ATGGAAGATC	ACGCTGGGAC	GTACGGGTTG	GGGGACAGGA	AAGATCAGGG	GGGCTACACC
241	ATGCACCAAG	ACCAAGAGGG	TGACACGGAC	GCTGGCCTGA	AAGAATCTCC	CCTGCAGACC
301	CCCACTGAGG	ACGGATCTGA	GGAACCGGGC	TCTGAAACCT	CTGATGCTAA	GAGCACTCCA
361	ACAGCGGAAG	ATGTGACAGC	ACCCTTAGTG	GATGAGGGAG	CTCCCGGCAA	GCAGGCTGCC
421	GCGCAGCCCC	ACACGGAGAT	CCCAGAAGGA	ACCACAGCTG	AAGAAGCAGG	CATTGGAGAC
481	ACCCCCAGCC	TGGAAGACGA	AGCTGCTGGT	CACGTGACCC	AAGAGCCTGA	AAGTGGTAAG
541	GTGGTCCAGG	AAGGCTTCCT	CCGAGAGCCA	GGCCCCCAG	GTCTGAGCCA	CCAGCTCATG
601	TCCGGCATGC	CTGGGGCTCC	CCTCCTGCCT	GAGGGCCCCA	GAGAGGCCAC	ACGCCAACCT
661	TCGGGGACAG	GACCTGAGGA	CACAGAGGGC	GGCCGCCACG	CCCCTGAGCT	GCTCAAGCAC
721	CAGCTTCTAG	GAGACCTGCA	CCAGGAGGGG	CCGCCGCTGA	AGGGGGCAGG	GGGCAAAGAG
781	AGGCCGGGGA	GCAAGGAGGA	GGTGGATGAA	GACCGCGACG	TCGATGAGTC	CTCCCCCCTAA
841	GACTCCCCTC	CCTCCAAGGC	CTCCCCAGCC	CAAGATGGGC	GGCCTCCCCA	GACAGCCGCC
901	AGAGAAGCCA	CCAGCATCCC	AGGCTTCCCCA	GCGGAGGGTG	CCATCCCCCT	CCCTGTGGAT
961	TTCTCTCCA	AAGTTTCCAC	AGAGATCCCA	GCCTCAGAGC	CCGACGGGCC	CAGTGTAGGG
1021	CGGGCCAAAG	GGCAGGATGC	CCCCCTGGAG	TTCACGTTTC	ACGTGGAAT	CACACCCAAC
1081	GTGCAGAAGG	AGCAGGCGCA	CTCGGAGGAG	CATTTGGGAA	GGGCTGCATT	TCCAGGGGCC
1141	CCTGGAGAGG	GGCCAGAGGC	CCGGGGCCCC	TCTTTGGGAG	AGGACACAAA	AGAGGCTGAC
1201	CTTCCAGAGC	CCTCTGAAAA	GCAGCCTGCT	GCTGCTCCGC	GGGGGAAGCC	CGTCAGCCGG
1261	GTCCCTCAAC	TCAAAGCTCG	CATGGTCAGT	AAAAGCAAAG	ACGGGACTGG	AAGCGATGAC
1321	AAAAAAGCCA	AGACATCCAC	ACGTTCTCT	GCTAAAACCT	TGAAAAATAG	GCCTTGCCCTT
1381	AGCCCCAAAC	ACCCCACTCC	TGGTAGCTCA	GACCCTCTGA	TCCAACCCTC	CAGCCCTGCT
1441	GTGTGCCCAG	AGCCACCTTC	CTCTCCTAAA	TACGTCTCTT	CTGTCACTTC	CCGAACTGGC
1501	AGTTCTGGAG	CAAAGGAGAT	GAAACTCAAG	GGGGCTGATG	GTAAAACGAA	GATCGCCACA
1561	CCGCGGGGAG	CAGCCCCCTC	AGGCCAGAAG	GGCCAGGCCA	ACGCCACCAG	GATTCCAGCA
1621	AAAACCCCGC	CCGCTCCAAA	GACACCACCC	AGCTCTGCGA	CTAAGCAAGT	CCAGAGAAGA
1681	CCACCCCCTG	CAGGGCCCAG	ATCTGAGAGA	GGTGAACCTC	CAAAATCAGG	GGATCGCAGC
1741	GGCTACAGCA	GCCCCGGCTC	CCCAGGCACT	CCCGGCAGCC	GCTCCCGCAC	CCCGTCCCTT
1801	CCAACCCAC	CCACCCGGGA	GCCCAAGAAG	GTGGCAGTGG	TCCGTACTCC	ACCCAAGTCG
1861	CCGTCTTCCG	CCAAGAGCCG	CCTGCAGACA	GCCCCCGTGC	CCATGCCAGA	CCTGAAGAAT
1921	GTCAAGTCCA	AGATCGGCTC	CACTGAGAAC	CTGAAGCACC	AGCCGGGAGG	CGGGAAGGTG
1981	CAGATAATTA	ATAAGAAGCT	GGATCTTAGC	AACGTCCAGT	CCAAGTGTGG	CTCAAAGGAT
2041	AATATCAAAC	ACGTCCCGGG	AGGCGGCAGT	GTGCAAATAG	TCTACAAACC	AGTTGACCTG
2101	AGCAAGGTGA	CCTCCAAGTG	TGGCTCATTA	GGCAACATCC	ATCATAAACC	AGGAGGTGGC
2161	CAGGTGGAAG	TAAAATCTGA	GAAGCTTGAC	TTCAAGGACA	GAGTCCAGTC	GAAGATTGGG

2221	TCCCTGGACA	ATATCACCCA	CGTCCCTGGC	GGAGGAAATA	AAAAGATTGA	AACCCACAAG
2281	CTGACCTTCC	GCGAGAACGC	CAAAGCCAAG	ACAGACCACG	GGGCGGAGAT	CGTGTACAAG
2341	TCGCCAGTGG	TGTCTGGGGA	CACGTCTCCA	CGGCATCTCA	GCAATGTCTC	CTCCACCGGC
2401	AGCATCGACA	TGGTAGACTC	GCCCCAGCTC	GCCACGCTAG	CTGACGAGGT	GTCTGCCTCC
2461	CTGGCCAAGC	AGGGTTTGTG	ATCAGGCCCC	TGGGGCGGTC	AATAATTGTG	GAGAGGAGAG
2521	AATGAGAGAG	TGTGGA AAAA	AAAAGAATAA	TGACCCGGCC	CCCGCCCTCT	GCCCCCAGCT
2581	GCTCCTCGCA	GTTCGGTTAA	TTGGTTAATC	ACTTAACCTG	CTTTTGTAC	TCGGCTTTGG
2641	CTCGGGA CTT	CAAAATCAGT	GATGGGAGTA	AGAGCAAATT	TCATCTTTCC	AAATTGATGG
2701	GTGGGCTAGT	AATAAAATAT	TTAAAAA AAA	ACATTCAAAA	ACATGGCCAC	ATCCAACATT
2761	TCCTCAGGCA	ATTCTTTTTG	ATTCTTTTTTT	CTTCCCCCTC	CATGTAGAAG	AGGGAGAAGG
2821	AGAGGCTCTG	AAAGCTGCTT	CTGGGGGATT	TCAAGGGACT	GGGGGTGCCA	ACCACCTCTG
2881	GCCCTGTTGT	GGGGGTGTCA	CAGAGGCAGT	GGCAGCAACA	AAGGATTTGA	AACTTGGTGT
2941	GTTCTGTGAG	CCACAGGCAG	ACGATGTCAA	CCTTGTGTGA	GTGTGACGGG	GTTGGGGGTG
3001	GGGCGGGAGG	CCACGGGGGA	GGCCGAGGCA	GGGGCTGGGC	AGAGGGGAGA	GGAAGCACAA
3061	GAAGTGGGAG	TGGGAGAGGA	AGCCACGTGC	TGGAGAGTAG	ACATCCCCCT	CCTTGCCGCT
3121	GGGAGAGCCA	AGGCCTATGC	CACCTGCAGC	GTCTGAGCGG	CCGCCTGTCC	TTGGTGGCCG
3181	GGGGTGGGGG	CCTGCTGTGG	GTCAGTGTGC	CACCCTCTGC	AGGGCAGCCT	GTGGGAGAAG
3241	GGACAGCGGG	TAAAAAGAGA	AGGCAAGCTG	GCAGGAGGGT	GGCACTTCGT	GGATGACCTC
3301	CTTAGAAAAAG	ACTGACCTTG	ATGTCTTGAG	AGCGCTGGCC	TCTTCCTCCC	TCCCTGCAGG
3361	GTAGGGGGCC	TGAGTTGAGG	GGCTTCCCTC	TGCTCCACAG	AAACCCTGTT	TTATTGAGTT
3421	CTGAAGGTTG	GAAGTGTGTC	CATGATTTTTG	GCCACTTTGC	AGACCTGGGA	CTTTAGGGCT
3481	AACCAGTTCT	CTTTGTAAGG	ACTTGTGCCT	CTTGGGAGAC	GTCCACCCGT	TTCCAAGCCT
3541	GGGCCACTGG	CATCTCTGGA	GTGTGTGGGG	GTCTGGGAGG	CAGGTCCCAG	GCCCCCTGTC
3601	CTTCCCACGG	CCACTGCAGT	CACCCCGTCT	GCGCCGCTGT	GCTGTTGTCT	GCCGTGAGAG
3661	CCCAATCACT	GCCTATACCC	CTCATCACAC	GTCACAATGT	CCCGAATTCC	CAGCCTCACC
3721	ACCCCTTCTC	AGTAATGACC	CTGGTTGGTT	GCAGGAGGTA	CCTACTCCAT	ACTGAGGGTG
3781	AAATTAAGGG	AAGGCAAAGT	CCAGGCACAA	GAGTGGGACC	CCAGCCTCTC	ACTCTCAGTT
3841	CCACTCATCC	AACTGGGACC	CTCACCACGA	ATCTCATGAT	CTGATTCGGT	TCCCTGTCTC
3901	CTCCTCCCGT	CACAGATGTG	AGCCAGGGCA	CTGCTCAGCT	GTGACCCTAG	GTGTTTCTGC
3961	CTTGTTGACA	TGGAGAGAGC	CCTTTCCCTC	GAGAAGGCCT	GGCCCCCTTC	TGTGCTGAGC
4021	CCACAGCAGC	AGGCTGGGTG	TCTTGGTTGT	CAGTGGTGGC	ACCAGGATGG	AAGGGCAAGG
4081	CACCCAGGGC	AGGCCACAG	TCCCGCTGTC	CCCCACTTGC	ACCCTAGCTT	GTAGCTGCCA
4141	ACCTCCCAGA	CAGCCCAGCC	CGCTGCTCAG	CTCCACATGC	ATAGTATCAG	CCCTCCACAC
4201	CCGACAAAGG	GGAACACACC	CCCTTGGA AA	TGGTTCTTTT	CCCCCAGTCC	CAGCTGGAAG
4261	CCATGCTGTC	TGTTCTGCTG	GAGCAGCTGA	ACATATA CAT	AGATGTTGCC	CTGCCCTCCC
4321	CATCTGCACC	CTGTTGAGTT	GTAGTTGGAT	TTGTCTGTTT	ATGCTTGGAT	TCACCAGAGT
4381	GACTATGATA	GTGAAAAGAA	AAAAAAAAAA	AAAAAAGGAC	GCATGTATCT	TGAAATGCTT

4441	GTAAAGAGGT	TTCTAACCCA	CCCTCACGAG	GTGTCTCTCA	CCCCCACACT	GGGACTCGTG
4501	TGGCCTGTGT	GGTGCCACCC	TGCTGGGGCC	TCCCAAGTTT	TGAAAGGCTT	TCCTCAGCAC
4561	CTGGGACCCA	ACAGAGACCA	GCTTCTAGCA	GCTAAGGAGG	CCGTTCAGCT	GTGACGAAGG
4621	CCTGAAGCAC	AGGATTAGGA	CTGAAGCGAT	GATGTCCCCT	TCCCTACTTC	CCCTTGGGGC
4681	TCCCTGTGTC	AGGGCACAGA	CTAGGTCTTG	TGGCTGGTCT	GGCTTGCGGC	GCGAGGATGG
4741	TTCTCTCTGG	TCATAGCCCG	AAGTCTCATG	GCAGTCCCAA	AGGAGGCTTA	CAACTCCTGC
4801	ATCACAAGAA	AAAGGAAGCC	ACTGCCAGCT	GGGGGGATCT	GCAGCTCCCA	GAAGTCCGT
4861	GAGCTCAGC	CACCCCTCAG	ACTGGGTTC	TCTCCAAGCT	CGCCCTCTGG	AGGGGCAGCG
4921	CAGCTCCCA	CCAAGGGCCC	TGCGACCACA	GCAGGGATTG	GGATGAATTG	CCTGTCTTGG
4981	ATCTGCTCTA	GAGGCCCAAG	CTGCCTGCCT	GAGGAAGGAT	GACTTGACAA	GTCAGGAGAC
5041	ACTGTTCCCA	AAGCCTTGAC	CAGAGCACCT	CAGCCCCTG	ACCTTGACAA	AACTCCATCT
5101	GCTGCCATGA	GAAAAGGGAA	GCCGCCTTTG	CAAAACATTG	CTGCCTAAAG	AAACTCAGCA
5161	GCCTCAGGCC	CAATTCTGCC	ACTTCTGGTT	TGGGTACAGT	TAAAGGCAAC	CCTGAGGGAC
5221	TTGGCAGTAG	AAATCCAGGG	CCTCCCCTGG	GGCTGGCAGC	TTCGTGTGCA	GCTAGAGCTT
5281	TACCTGAAAAG	GAAGTCTCTG	GGCCCAGAAC	TCTCCACCAA	GAGCCTCCCT	GCCGTTCGCT
5341	GAGTCCCAGC	AATTCTCCTA	AGTTGAAGGG	ATCTGAGAAG	GAGAAGGAAA	TGTGGGGTAG
5401	ATTTGGTGGT	GGTTAGAGAT	ATGCCCCCT	CATTACTGCC	AACAGTTTCG	GCTGCATTTT
5461	TTCACGCACC	TCGGTTCCCTC	TTCTTGAAGT	TCTTGTGCCC	TGCTCTTCAG	CACCATGGGC
5521	CTTCTTATAC	GGAAGGCTCT	GGGATCTCCC	CCTTGTGGGG	CAGGCTCTTG	GGGCCAGCCT
5581	AAGATCATGG	TTTAGGGTGA	TCAGTGCTGG	CAGATAAATT	GAAAAGGCAC	GCTGGCTTGT
5641	GATCTTAAAT	GAGGACAATC	CCCCCAGGGC	TGGGCACTCC	TCCCCTCCCC	TCACTTCTCC
5701	CACCTGCAGA	GCCAGTGTCC	TTGGGTGGGC	TAGATAGGAT	ATACTGTATG	CCGGCTCCTT
5761	CAAGTGCTG	ACTCACTTTA	TCAATAGTTC	CATTTAAATT	GACTTCAGTG	GTGAGACTGT
5821	ATCCTGTTTG	CTATTGCTTG	TTGTGCTATG	GGGGGAGGGG	GGAGGAATGT	GTAAGATAGT
5881	TAACATGGGC	AAAGGGAGAT	CTTGGGGTGC	AGCACTTAAA	CTGCCTCGTA	ACCCTTTTCA
5941	TGATTTCAAC	CACATTTGCT	AGAGGGAGGG	AGCAGCCACG	GAGTTAGAGG	CCCTTGGGGT
6001	TTCTCTTTTC	CACTGACAGG	CTTTCCCAGG	CAGCTGGCTA	GTTTATTCCC	TCCCAGCCA
6061	GGTGCAGGCG	TAGGAATATG	GACATCTGGT	TGCTTTGGCC	TGCTGCCCTC	TTTCAGGGGT
6121	CCTAAGCCCA	CAATCATGCC	TCCCTAAGAC	CTTGGCATCC	TTCCCTCTAA	GCCGTTGGCA
6181	CCTCTGTGCC	ACCTCTCACA	CTGGCTCCAG	ACACACAGCC	TGTGCTTTTG	GAGCTGAGAT
6241	CACTCGCTTC	ACCCTCCTCA	TCTTTGTTCT	CCAAGTAAAG	CCACGAGGTC	GGGGCGAGGG
6301	CAGAGGTGAT	CACCTGCGTG	TCCCATCTAC	AGACCTGCAG	CTTCATAAAA	CTTCTGATTT
6361	CTCTTCAGCT	TTGAAAAGGG	TTACCCTGGG	CACTGGCCTA	GAGCCTCACC	TCCTAATAGA
6421	CTTAGCCCCA	TGAGTTTGCC	ATGTTAGCA	GGACTATTTT	TGGCACTTGC	AAGTCCCATG
6481	ATTTCTTCGG	TAATTCTGAG	GGTGGGGGGA	GGGACATGAA	ATCATCTTAG	CTTAGCTTTT
6541	TGTCTGTGAA	TGTCTATATA	GTGTATTGTG	TGTTTTAACA	AATGATTTAC	ACTGACTGTT
6601	GCTGTAAAAG	TGAATTTGGA	AATAAAGTTA	TTACTCTGAT	TAAA	

(sec. con núm. de ident.: 49).

La secuencia de aminoácidos correspondiente de la isoforma 6 de la proteína

Tau humana se puede encontrar en NP_001116538.2:

1	MAEPRQEFEV	MEDHAGTYGL	GDRKDQGGYT	MHQDQEGDTD	AGLKESPLQT	PTEDGSEEPG
61	SETSDAKSTP	TAEDVTAPLV	DEGAPGKQAA	AQPHTEIPEG	TTAEEAGIGD	TPSLEDEAAG
121	HVTQEPESGK	VVQEGFLREP	GPPGLSHQLM	SGMPGAPLLP	EGPREATRQP	SGTGPEDTEG
181	GRHAPELLKH	QLLGDHLHQEG	PPLKGAGGKE	RPGSKEEVDE	DRDVEDESSPQ	DSPPSKASPA
241	QDGRPPQTAA	REATSIPGFP	AEGAIPLPVD	FLSKVSTEIP	ASEPDGPSVG	RAKGQDAPLE
301	FTFHVEITPN	VQKEQAHSEE	HLGRAAFPGA	PGEQPEARGP	SLGEDTKEAD	LPEPSEKQPA
361	AAPRGKPVSR	VPQLKARMVS	KSKDGTGSD	KKAKTSTRSS	AKTLKNRPCL	SPKHPTPGSS
421	DPLIQPSSPA	VCPEPPSSPK	YVSSVTSRTG	SSGAKEMKLK	GADGKTKIAT	PRGAAPPQK
481	GQANATRIPA	KTPPAPKTPP	SSATKQVQRR	PPPAGPRSER	GEPPKSGDRS	GYSSPGSPGT
541	PGSRSRTPSL	PTPPTREPCK	VAVVRTPPKS	PSSAKSRLQT	APVPMPLKN	VKSKIGSTEN
601	LKHQPGGGKV	QIINKKLDLS	NVQSKCGSKD	NIKHVPGGGS	VQIVYKPVDL	SKVTSKCGSL
661	GNIHHKPGGG	QVEVKSEKLD	FKDRVQSKIG	SLDNITHVPG	GGNKKIETHK	LTFRENAKAK
721	TDHGAEIVYK	SPVVSQDTSP	RHLSNVSSTG	SIDMVDSPQL	ATLADEVSSAS	LAKQGL

(sec. con núm. de ident.: 50).

5 La secuencia de nucleótidos de una variante 5 del transcrito de MAPT humano

(que codifica tau 1N4R) puede encontrarse en NM_001123067.4:

1	GCAGTCACCG	CCACCCACCA	GCTCCGGCAC	CAACAGCAGC	GCCGCTGCCA	CCGCCCACCT
61	TCTGCCGCCG	CCACCACAGC	CACCTTCTCC	TCCTCCGCTG	TCCTCTCCCG	TCCTCGCCTC
121	TGTCGACTAT	CAGGTGAACT	TTGAACCAGG	ATGGCTGAGC	CCCGCCAGGA	GTTCAAGTG
181	ATGGAAGATC	ACGCTGGGAC	GTACGGGTTG	GGGGACAGGA	AAGATCAGGG	GGGCTACACC
241	ATGCACCAAG	ACCAAGAGGG	TGACACGGAC	GCTGGCCTGA	AAGAATCTCC	CCTGCAGACC
301	CCCACTGAGG	ACGGATCTGA	GGAACCGGGC	TCTGAAACCT	CTGATGCTAA	GAGCACTCCA
361	ACAGCGGAAG	CTGAAGAAGC	AGGCATTGGA	GACACCCCCA	GCCTGGAAGA	CGAAGCTGCT
421	GGTCACGTGA	CCCAAGCTCG	CATGGTCAGT	AAAAGCAAAG	ACGGGACTGG	AAGCGATGAC
481	AAAAAAGCCA	AGGGGGCTGA	TGGTAAAACG	AAGATCGCCA	CACCGCGGGG	AGCAGCCCCCT
541	CCAGGCCAGA	AGGGCCAGGC	CAACGCCACC	AGGATTCCAG	CAAAAACCCC	GCCCGCTCCA
601	AAGACACCAC	CCAGCTCTGG	TGAACCTCCA	AAATCAGGGG	ATCGCAGCGG	CTACAGCAGC
661	CCCGGCTCCC	CAGGCACTCC	CGGCAGCCGC	TCCCGCACCC	CGTCCCTTCC	AACCCACCC
721	ACCCGGGAGC	CCAAGAAGGT	GGCAGTGGTC	CGTACTCCAC	CCAAGTCGCC	GTCTTCCGCC
781	AAGAGCCGCC	TGCAGACAGC	CCCCGTGCCC	ATGCCAGACC	TGAAGAATGT	CAAGTCCAAG

841	ATCGGCTCCA	CTGAGAACCT	GAAGCACCAG	CCGGGAGGCG	GGAAGGTGCA	GATAATTAAT
901	AAGAAGCTGG	ATCTTAGCAA	CGTCCAGTCC	AAGTGTGGCT	CAAAGGATAA	TATCAAACAC
961	GTCCCGGGAG	GCGGCAGTGT	GCAAATAGTC	TACAAACCAG	TTGACCTGAG	CAAGGTGACC
1021	TCCAAGTGTG	GCTCATTAGG	CAACATCCAT	CATAAACCAG	GAGGTGGCCA	GGTGGAAAGTA
1081	AAATCTGAGA	AGCTTGACTT	CAAGGACAGA	GTCCAGTCGA	AGATTGGGTC	CCTGGACAAT
1141	ATCACCCACG	TCCCTGGCGG	AGGAAATAAA	AAGATTGAAA	CCCACAAGCT	GACCTTCCGC
1201	GAGAACGCCA	AAGCCAAGAC	AGACCACGGG	GCGGAGATCG	TGTACAAGTC	GCCAGTGGTG
1261	TCTGGGGACA	CGTCTCCACG	GCATCTCAGC	AATGTCTCCT	CCACCGGCAG	CATCGACATG
1321	GTAGACTCGC	CCCAGCTCGC	CACGCTAGCT	GACGAGGTGT	CTGCCTCCCT	GGCCAAGCAG
1381	GGTTTGTGAT	CAGGCCCTTG	GGGCGGTCAA	TAATTGTGGA	GAGGAGAGAA	TGAGAGAGTG
1441	TGGAAAAAAA	AAGAATAATG	ACCCGGCCCC	CGCCCTCTGC	CCCCAGCTGC	TCCTCGCAGT
1501	TCGGTTAATT	GGTTAATCAC	TTAACCTGCT	TTTGTCACTC	GGCTTTGGCT	CGGGACTTCA
1561	AAATCAGTGA	TGGGAGTAAG	AGCAAATTTT	ATCTTTCCAA	ATTGATGGGT	GGGCTAGTAA
1621	TAAAAATATTT	AAAAAAAAAAC	ATTCAAAAAC	ATGGCCACAT	CCAACATTTT	CTCAGGCAAT
1681	TCCTTTTGAT	TCTTTTTTCT	TCCCCCTCCA	TGTAGAAGAG	GGAGAAGGAG	AGGCTCTGAA
1741	AGCTGCTTCT	GGGGGATTTT	AAGGGACTGG	GGGTGCCAAC	CACCTCTGGC	CCTGTTGTGG
1801	GGGTGTCACA	GAGGCAGTGG	CAGCAACAAA	GGATTTGAAA	CTTGGTGTGT	TCGTGGAGCC
1861	ACAGGCAGAC	GATGTCAACC	TTGTGTGAGT	GTGACGGGGG	TTGGGGTGGG	GCGGGAGGCC
1921	ACGGGGGAGG	CCGAGGCAGG	GGCTGGGCAG	AGGGGAGAGG	AAGCACAAGA	AGTGGGAGTG
1981	GGAGAGGAAG	CCACGTGCTG	GAGAGTAGAC	ATCCCCCTCC	TTGCCGCTGG	GAGAGCCAAG
2041	GCCTATGCCA	CCTGCAGCGT	CTGAGCGGCC	GCCTGTCCTT	GGTGGCCGGG	GGTGGGGGCC
2101	TGCTGTGGGT	CAGTGTGCCA	CCCTCTGCAG	GGCAGCCTGT	GGGAGAAGGG	ACAGCGGGTA
2161	AAAAGAGAAG	GCAAGCTGGC	AGGAGGGTGG	CACCTCGTGG	ATGACCTCCT	TAGAAAAGAC
2221	TGACCTTGAT	GTCTTGAGAG	CGCTGGCCTC	TTCTTCCCTC	CCTGCAGGGT	AGGGGGCCTG
2281	AGTTGAGGGG	CTTCCCTCTG	CTCCACAGAA	ACCCTGTTTT	ATTGAGTTCT	GAAGGTTGGA
2341	ACTGCTGCCA	TGATTTTGGC	CACTTTGCAG	ACCTGGGACT	TTAGGGCTAA	CCAGTTCTCT
2401	TTGTAAGGAC	TTGTGCCTCT	TGGGAGACGT	CCACCCGTTT	CCAAGCCTGG	GCCACTGGCA
2461	TCTCTGGAGT	GTGTGGGGGT	CTGGGAGGCA	GGTCCCAGAC	CCCCTGTCCT	TCCCACGGCC
2521	ACTGCAGTCA	CCCCGTCTGC	GCCGCTGTGC	TGTTGTCTGC	CGTGAGAGCC	CAATCACTGC
2581	CTATACCCCT	CATCACACGT	CACAATGTCC	CGAATTCCCA	GCCTCACCAC	CCCTTCTCAG
2641	TAATGACCCT	GGTTGGTTGC	AGGAGGTACC	TACTCCATAC	TGAGGGTGAA	ATTAAGGGAA
2701	GGCAAAGTCC	AGGCACAAGA	GTGGGACCCC	AGCCTCTCAC	TCTCAGTTCC	ACTCATCCAA
2761	CTGGGACCCT	CACCACGAAT	CTCATGATCT	GATTCGGTTC	CCTGTCTCCT	CCTCCCGTCA
2821	CAGATGTGAG	CCAGGGCACT	GCTCAGCTGT	GACCCTAGGT	GTTTCTGCCT	TGTTGACATG
2881	GAGAGAGCCC	TTTCCCCTGA	GAAGGCCTGG	CCCCTTCTTG	TGCTGAGCCC	ACAGCAGCAG
2941	GCTGGGTGTC	TTGGTTGTCA	GTGGTGGCAC	CAGGATGGAA	GGGCAAGGCA	CCCAGGGCAG
3001	GCCCACAGTC	CCGCTGTCCC	CCACTTGCAC	CCTAGCTTGT	AGCTGCCAAC	CTCCCAGACA

3061	CCCCAGCCCG	CTGCTCAGCT	CCACATGCAT	AGTATCAGCC	CTCCACACCC	GACAAAGGGG
3121	AACACACCCC	CTTGGAATG	GTTCTTTTCC	CCCAGTCCCA	GCTGGAAGCC	ATGCTGTCTG
3181	TTCTGCTGGA	GCAGCTGAAC	ATATACATAG	ATGTTGCCCT	GCCCTCCCCA	TCTGCACCCCT
3241	GTTGAGTTGT	AGTTGGATTT	GTCTGTTTAT	GCTTGGATTC	ACCAGAGTGA	CTATGATAGT
3301	GAAAAGAAAA	AAAAAAAAAA	AAAAGGACGC	ATGTATCTTG	AAATGCTTGT	AAAGAGGTTT
3361	CTAACCACCC	CTCACGAGGT	GTCTCTCACC	CCCACACTGG	GACTCGTGTG	GCCTGTGTGG
3421	TGCCACCCTG	CTGGGGCCTC	CCAAGTTTTG	AAAGGCTTTC	CTCAGCACCT	GGGACCCAAC
3481	AGAGACCAGC	TTCTAGCAGC	TAAGGAGGCC	GTTCAGCTGT	GACGAAGGCC	TGAAGCACAG
3541	GATTAGGACT	GAAGCGATGA	TGTCCCTTTC	CCTACTTCCC	CTTGGGGCTC	CCTGTGTCAG
3601	GGCACAGACT	AGGTCTTGTG	GCTGGTCTGG	CTTGCGGCGC	GAGGATGGTT	CTCTCTGGTC
3661	ATAGCCCGAA	GTCTCATGGC	AGTCCCAAAG	GAGGCTTACA	ACTCCTGCAT	CACAAGAAAA
3721	AGGAAGCCAC	TGCCAGCTGG	GGGGATCTGC	AGCTCCCAGA	AGCTCCGTGA	GCCTCAGCCA
3781	CCCCTCAGAC	TGGGTTCCCTC	TCCAAGCTCG	CCCTCTGGAG	GGGCAGCGCA	GCCTCCCACC
3841	AAGGGCCCTG	CGACCACAGC	AGGGATTGGG	ATGAATTGCC	TGTCCTGGAT	CTGCTCTAGA
3901	GGCCCAAGCT	GCCTGCCTGA	GGAAGGATGA	CTTGACAAGT	CAGGAGACAC	TGTTCCCAAA
3961	GCCTTGACCA	GAGCACCTCA	GCCCGCTGAC	CTTGACAAAA	CTCCATCTGC	TGCCATGAGA
4021	AAAGGGAAGC	CGCCTTTGCA	AAACATTGCT	GCCTAAAGAA	ACTCAGCAGC	CTCAGGCCCA
4081	ATTCTGCCAC	TTCTGGTTTG	GGTACAGTTA	AAGGCAACCC	TGAGGGACTT	GGCAGTAGAA
4141	ATCCAGGGCC	TCCCCTGGGG	CTGGCAGCTT	CGTGTGCAGC	TAGAGCTTTA	CCTGAAAGGA
4201	AGTCTCTGGG	CCCAGAACTC	TCCACCAAGA	GCCTCCCTGC	CGTTCGCTGA	GTCCCAGCAA
4261	TTCTCCTAAG	TTGAAGGGAT	CTGAGAAGGA	GAAGGAAATG	TGGGGTAGAT	TTGGTGGTGG
4321	TTAGAGATAT	GCCCCCTCA	TTACTGCCAA	CAGTTTCGGC	TGCATTTCTT	CACGCACCTC
4381	GGTTCCTCTT	CCTGAAGTTC	TTGTGCCCTG	CTCTTCAGCA	CCATGGGCCT	TCTTATACGG
4441	AAGGCTCTGG	GATCTCCCCC	TTGTGGGGCA	GGCTCTTGGG	GCCAGCCTAA	GATCATGGTT
4501	TAGGGTGATC	AGTGCTGGCA	GATAAATTGA	AAAGGCACGC	TGGCTTGTGA	TCTTAAATGA
4561	GGACAATCCC	CCCAGGGCTG	GGCACTCCTC	CCCTCCCCTC	ACTTCTCCCA	CCTGCAGAGC
4621	CAGTGTCCCT	GGGTGGGCTA	GATAGGATAT	ACTGTATGCC	GGCTCCTTCA	AGCTGCTGAC
4681	TCACTTTATC	AATAGTTCCA	TTTAAATTGA	CTTCAGTGGT	GAGACTGTAT	CCTGTTTGCT
4741	ATTGCTTGTT	GTGCTATGGG	GGGAGGGGGG	AGGAATGTGT	AAGATAGTTA	ACATGGGCAA
4801	AGGGAGATCT	TGGGGTGCAG	CACTTAAACT	GCCTCGTAAC	CCTTTTCATG	ATTTCAACCA
4861	CATTTGCTAG	AGGGAGGGAG	CAGCCACGGA	GTTAGAGGCC	CTTGGGGTTT	CTCTTTTCCA
4921	CTGACAGGCT	TTCCCAGGCA	GCTGGCTAGT	TCATTCCCTC	CCCAGCCAGG	TGCAGGCGTA
4981	GGAATATGGA	CATCTGGTTG	CTTTGGCCTG	CTGCCCTCTT	TCAGGGGTCC	TAAGCCCACA
5041	ATCATGCCTC	CCTAAGACCT	TGGCATCCTT	CCCTCTAAGC	CGTTGGCACC	TCTGTGCCAC
5101	CTCTCACACT	GGCTCCAGAC	ACACAGCCTG	TGCTTTTGGG	GCTGAGATCA	CTCGCTTCAC
5161	CCTCCTCATC	TTTGTCTCTC	AAGTAAAGCC	ACGAGGTCCG	GGCGAGGGCA	GAGGTGATCA
5221	CCTGCGTGTC	CCATCTACAG	ACCTGCAGCT	TCATAAAACT	TCTGATTTCT	CTTCAGCTTT

```

5281  GAAAAGGGTT  ACCCTGGGCA  CTGGCCTAGA  GCCTCACCTC  CTAATAGACT  TAGCCCCATG
5341  AGTTTGCCAT  GTTGAGCAGG  ACTATTTCTG  GCACTTGCAA  GTCCCATGAT  TTCTTCGGTA
5401  ATTCTGAGGG  TGGGGGGAGG  GACATGAAAT  CATCTTAGCT  TAGCTTTCTG  TCTGTGAATG
5461  TCTATATAGT  GTATTGTGTG  TTTTAACAAA  TGATTTACAC  TGAAGTTGTC  TGTAAAAGTG
5521  AATTTGAAAA  TAAAGTTATT  ACTCTGATTA  AA

```

(sec. con núm. de ident.: 51).

La secuencia de aminoácidos correspondiente de la isoforma 5 de la proteína

Tau humana se puede encontrar en NP_001116539.1:

```

1  MAEPRQEFEV  MEDHAGTYGL  GDRKDQGGYT  MHQDQEGDTD  AGLKESPLQT  PTEDGSEEPG
61  SETSDAKSTP  TAEAEAGIG  DTPSLEDEAA  GHVTQARMVS  KSKDGTGSDD  KKAKGADGKT
121  KIATPRGAAP  PGQKGQANAT  RIPAKTPPAP  KTFPSSGEPP  KSGDRSGYSS  PGSPGTPGSR
181  SRTPSLPTPP  TREPKKVAVV  RTPPKSPSSA  KSRLQTAPVP  MPDLKNVSKS  IGSTENLKHQ
241  PGGGKVQIIN  KKLDLSNVQS  KCGSKDNIKH  VPGGGSVQIV  YKPVDSLKVT  SKCGSLGNIH
301  HKPGGGQVEV  KSEKLDFKDR  VQSKIGSLDN  ITHVPGGGNK  KIETHKLTFR  ENAKAKTDHG
361  AEIVYKSPVV  SGGTSPRHLS  NVSSTGSIDM  VDSPQLATLA  DEVSASLAKQ  GL

```

(sec. con núm. de ident.: 52).

5 La secuencia de nucleótidos de la variante 4 del transcrito de MAPT humano

(que codifica tau 0N3R) puede encontrarse en NM_016841.5:

```

1  GCAGTCACCG  CCACCCACCA  GCTCCGGCAC  CAACAGCAGC  GCCGCTGCCA  CCGCCCACCT
61  TCTGCCGCCG  CCACCACAGC  CACCTTCTCC  TCCTCCGCTG  TCCTCTCCCG  TCCTCGCCTC
121  TGTCGACTAT  CAGGTGAACT  TTGAACCAGG  ATGGCTGAGC  CCCGCCAGGA  GTTCGAAGTG
181  ATGGAAGATC  ACGCTGGGAC  GTACGGGTTG  GGGGACAGGA  AAGATCAGGG  GGGCTACACC
241  ATGCACCAAG  ACCAAGAGGG  TGACACGGAC  GCTGGCCTGA  AAGCTGAAGA  AGCAGGCATT
301  GGAGACACCC  CCAGCCTGGA  AGACGAAGCT  GCTGGTCACG  TGACCCAAGC  TCGCATGGTC
361  AGTAAAAGCA  AAGACGGGAC  TGGAAGCGAT  GACAAAAAAG  CCAAGGGGGC  TGATGGTAAA
421  ACGAAGATCG  CCACACCGCG  GGGAGCAGCC  CCTCCAGGCC  AGAAGGGCCA  GGCCAACGCC
481  ACCAGGATTC  CAGCAAAAAC  CCCGCCGCT  CCAAAGACAC  CACCCAGCTC  TGGTGAACCT
541  CAAAATCAG  GGGATCGCAG  CGGCTACAGC  AGCCCCGGCT  CCCCAGGCAC  TCCCGGCAGC
601  CGTCCCGCA  CCCCCTCCCT  TCCAACCCCA  CCCACCCGGG  AGCCCAAGAA  GGTGGCAGTG
661  GTCCGTACTC  CACCCAAGTC  GCCGTCTTCC  GCCAAGAGCC  GCCTGCAGAC  AGCCCCCGTG
721  CCCATGCCAG  ACCTGAAGAA  TGTCAAGTCC  AAGATCGGCT  CCACTGAGAA  CCTGAAGCAC
781  CAGCCGGGAG  GCGGGAAGGT  GCAAATAGTC  TACAAACCAG  TTGACCTGAG  CAAGGTGACC
841  TCCAAGTGTG  GCTCATTAGG  CAACATCCAT  CATAAACCAG  GAGGTGGCCA  GGTGGAAGTA

```

901	AAATCTGAGA	AGCTTGACTT	CAAGGACAGA	GTCCAGTCGA	AGATTGGGTC	CCTGGACAAT
961	ATCACCCACG	TCCCTGGCGG	AGGAAATAAA	AAGATTGAAA	CCCACAAGCT	GACCTTCCGC
1021	GAGAACGCCA	AAGCCAAGAC	AGACCACGGG	GCGGAGATCG	TGTACAAGTC	GCCAGTGGTG
1081	TCTGGGGACA	CGTCTCCACG	GCATCTCAGC	AATGTCTCCT	CCACCGGCAG	CATCGACATG
1141	GTAGACTCGC	CCCAGCTCGC	CACGCTAGCT	GACGAGGTGT	CTGCCTCCCT	GGCCAAGCAG
1201	GGTTTGTGAT	CAGGCCCTTG	GGGCGGTCAA	TAATTGTGGA	GAGGAGAGAA	TGAGAGAGTG
1261	TGGAAAAAAA	AAGAATAATG	ACCCGGCCCC	CGCCCTCTGC	CCCCAGCTGC	TCCTCGCAGT
1321	TCGGTTAATT	GGTTAATCAC	TTAACCTGCT	TTTGTCACTC	GGCTTTGGCT	CGGGACTIONCA
1381	AAATCAGTGA	TGGGAGTAAG	AGCAAATTTT	ATCTTTTCAA	ATTGATGGGT	GGGCTAGTAA
1441	TAAAAATATTT	AAAAAAAAC	ATTCAAAAAC	ATGGCCACAT	CCAACATTTT	CTCAGGCAAT
1501	TCCTTTTGAT	TCTTTTTTCT	TCCCCCTCCA	TGTAGAAGAG	GGAGAAGGAG	AGGCTCTGAA
1561	AGCTGCTTCT	GGGGGATTTT	AAGGGACTGG	GGGTGCCAAC	CACCTCTGGC	CCTGTTGTGG
1621	GGGTGTCACA	GAGGCAGTGG	CAGCAACAAA	GGATTTGAAA	CTTGGTGTGT	TCGTGGAGCC
1681	ACAGGCAGAC	GATGTCAACC	TTGTGTGAGT	GTGACGGGGG	TTGGGGTGGG	GCGGGAGGCC
1741	ACGGGGGAGG	CCGAGGCAGG	GGCTGGGCAG	AGGGGAGAGG	AAGCACAAGA	AGTGGGAGTG
1801	GGAGAGGAAG	CCACGTGCTG	GAGAGTAGAC	ATCCCCCTCC	TTGCCGCTGG	GAGAGCCAAG
1861	GCCTATGCCA	CCTGCAGCGT	CTGAGCGGCC	GCCTGTCCTT	GGTGGCCGGG	GGTGGGGGCC
1921	TGCTGTGGGT	CAGTGTGCCA	CCCTCTGCAG	GGCAGCCTGT	GGGAGAAGGG	ACAGCGGGTA
1981	AAAAGAGAAG	GCAAGCTGGC	AGGAGGGTGG	CACCTCGTGG	ATGACCTCCT	TAGAAAAGAC
2041	TGACCTTGAT	GTCTTGAGAG	CGCTGGCCTC	TTCTTCCCTC	CCTGCAGGGT	AGGGGGCCTG
2101	AGTTGAGGGG	CTTCCCTCTG	CTCCACAGAA	ACCCTGTTTT	ATTGAGTTCT	GAAGGTTGGA
2161	ACTGCTGCCA	TGATTTTGGC	CACTTTGCAG	ACCTGGGACT	TTAGGGCTAA	CCAGTTCTCT
2221	TTGTAAGGAC	TTGTGCCTCT	TGGGAGACGT	CCACCCGTTT	CCAAGCCTGG	GCCACTGGCA
2281	TCTCTGGAGT	GTGTGGGGGT	CTGGGAGGCA	GGTCCCAGAC	CCCCTGTCCT	TCCCACGGCC
2341	ACTGCAGTCA	CCCCGTCTGC	GCCGCTGTGC	TGTTGTCTGC	CGTGAGAGCC	CAATCACTGC
2401	CTATACCCCT	CATCACACGT	CACAATGTCC	CGAATTCCCA	GCCTCACCAC	CCCTTCTCAG
2461	TAATGACCCT	GGTTGGTTGC	AGGAGGTACC	TACTCCATAC	TGAGGGTGAA	ATTAAGGGAA
2521	GGCAAAGTCC	AGGCACAAGA	GTGGGACCCC	AGCCTCTCAC	TCTCAGTTCC	ACTCATCCAA
2581	CTGGGACCCT	CACCACGAAT	CTCATGATCT	GATTCGGTTC	CCTGTCTCCT	CCTCCCGTCA
2641	CAGATGTGAG	CCAGGGCACT	GCTCAGCTGT	GACCCTAGGT	GTTTCTGCCT	TGTTGACATG
2701	GAGAGAGCCC	TTTCCCCTGA	GAAGGCCTGG	CCCCTTCTTG	TGCTGAGCCC	ACAGCAGCAG
2761	GCTGGGTGTC	TTGGTTGTCA	GTGGTGGCAC	CAGGATGGAA	GGGCAAGGCA	CCCAGGGCAG
2821	GCCCACAGTC	CCGCTGTCCC	CCACTTGCAC	CCTAGCTTGT	AGCTGCCAAC	CTCCCAGACA
2881	GCCCAGCCCC	CTGCTCAGCT	CCACATGCAT	AGTATCAGCC	CTCCACACCC	GACAAAGGGG
2941	AACACACCCC	CTTGGAATG	GTTCTTTTCC	CCCAGTCCCA	GCTGGAAGCC	ATGCTGTCTG
3001	TTCTGCTGGA	GCAGCTGAAC	ATATACATAG	ATGTTGCCCT	GCCCTCCCCA	TCTGCACCCT
3061	GTTGAGTTGT	AGTTGGATTT	GTCTGTTTAT	GCTTGGATTC	ACCAGAGTGA	CTATGATAGT

3121	GAAAAGAAAA	AAAAAAAAAA	AAAAGGACGC	ATGTATCTTG	AAATGCTTGT	AAAGAGGTTT
3181	CTAACCCACC	CTCACGAGGT	GTCTCTCACC	CCCACACTGG	GACTCGTGTG	GCCTGTGTGG
3241	TGCCACCCTG	CTGGGGCCTC	CCAAGTTTTG	AAAGGCTTTC	CTCAGCACCT	GGGACCCAAC
3301	AGAGACCAGC	TTCTAGCAGC	TAAGGAGGCC	GTTCAGCTGT	GACGAAGGCC	TGAAGCACAG
3361	GATTAGGACT	GAAGCGATGA	TGTCCCTTC	CCTACTTCCC	CTTGGGGCTC	CCTGTGTCAG
3421	GGCACAGACT	AGGTCTTGTG	GCTGGTCTGG	CTTGCGGCGC	GAGGATGGTT	CTCTCTGGTC
3481	ATAGCCCGAA	GTCTCATGGC	AGTCCCAAAG	GAGGCTTACA	ACTCCTGCAT	CACAAGAAAA
3541	AGGAAGCCAC	TGCCAGCTGG	GGGGATCTGC	AGCTCCCAGA	AGCTCCGTGA	GCCTCAGCCA
3601	CCCCTCAGAC	TGGGTTCCCTC	TCCAAGCTCG	CCCTCTGGAG	GGGCAGCGCA	GCCTCCCACC
3661	AAGGGCCCTG	CGACCACAGC	AGGGATTGGG	ATGAATTGCC	TGTCCTGGAT	CTGCTCTAGA
3721	GGCCCAAGCT	GCCTGCCTGA	GGAAGGATGA	CTTGACAAGT	CAGGAGACAC	TGTTCCCAAA
3781	GCCTTGACCA	GAGCACCTCA	GCCCGCTGAC	CTTGACAAAA	CTCCATCTGC	TGCCATGAGA
3841	AAAGGGAAGC	CGCCTTTGCA	AAACATTGCT	GCCTAAAGAA	ACTCAGCAGC	CTCAGGCCCCA
3901	ATTCTGCCAC	TTCTGGTTTG	GGTACAGTTA	AAGGCAACCC	TGAGGGACTT	GGCAGTAGAA
3961	ATCCAGGGCC	TCCCCTGGGG	CTGGCAGCTT	CGTGTGCAGC	TAGAGCTTTA	CCTGAAAGGA
4021	AGTCTCTGGG	CCCAGAACTC	TCCACCAAGA	GCCTCCCTGC	CGTTCGCTGA	GTCCCAGCAA
4081	TTCTCCTAAG	TTGAAGGGAT	CTGAGAAGGA	GAAGGAAATG	TGGGGTAGAT	TTGGTGGTGG
4141	TTAGAGATAT	GCCCCCTCA	TTACTGCCAA	CAGTTTCGGC	TGCATTTCTT	CACGCACCTC
4201	GTTTCCTCTT	CCTGAAGTTC	TTGTGCCCTG	CTCTTCAGCA	CCATGGGCCT	TCTTATACGG
4261	AAGGCTCTGG	GATCTCCCCC	TTGTGGGGCA	GGCTCTTGGG	GCCAGCCTAA	GATCATGGTT
4321	TAGGGTGATC	AGTGCTGGCA	GATAAATTGA	AAAGGCACGC	TGGCTTGTGA	TCTTAAATGA
4381	GGACAATCCC	CCCAGGGCTG	GGCACTCCTC	CCCTCCCCTC	ACTTCTCCCA	CCTGCAGAGC
4441	CAGTGTCTTT	GGGTGGGCTA	GATAGGATAT	ACTGTATGCC	GGCTCCTTCA	AGCTGCTGAC
4501	TCACTTTATC	AATAGTTCCA	TTTAAATTGA	CTTCAGTGGT	GAGACTGTAT	CCTGTTTGCT
4561	ATTGCTTGTT	GTGCTATGGG	GGGAGGGGGG	AGGAATGTGT	AAGATAGTTA	ACATGGGCAA
4621	AGGGAGATCT	TGGGGTGCAG	CACTTAAACT	GCCTCGTAAC	CCTTTTCATG	ATTTCAACCA
4681	CATTTGCTAG	AGGGAGGGAG	CAGCCACGGA	GTTAGAGGCC	CTTGGGGTTT	CTCTTTTCCA
4741	CTGACAGGCT	TTCCCAGGCA	GCTGGCTAGT	TCATTCCCTC	CCCAGCCAGG	TGCAGGCGTA
4801	GGAATATGGA	CATCTGGTTG	CTTTGGCCTG	CTGCCCTCTT	TCAGGGGTCC	TAAGCCCACA
4861	ATCATGCCTC	CCTAAGACCT	TGGCATCCTT	CCCTCTAAGC	CGTTGGCACC	TCTGTGCCAC
4921	CTCTCACACT	GGCTCCAGAC	ACACAGCCTG	TGCTTTTGGA	GCTGAGATCA	CTCGCTTCAC
4981	CCTCCTCATC	TTTGTTCTCC	AAGTAAAGCC	ACGAGGTCGG	GGCGAGGGCA	GAGGTGATCA
5041	CCTGCGTGTC	CCATCTACAG	ACCTGCAGCT	TCATAAAACT	TCTGATTTCT	CTTCAGCTTT
5101	GAAAAGGGTT	ACCCTGGGCA	CTGGCCTAGA	GCCTCACCTC	CTAATAGACT	TAGCCCCATG
5161	AGTTTGCCAT	GTTGAGCAGG	ACTATTTCTG	GCACTTGCAA	GTCCCATGAT	TTCTTCGGTA
5221	ATTCTGAGGG	TGGGGGGAGG	GACATGAAAT	CATCTTAGCT	TAGCTTTCTG	TCTGTGAATG
5281	TCTATATAGT	GTATTGTGTG	TTTTAACAAA	TGATTTACAC	TGACTGTTGC	TGTAAAAGTG

5341 AATTGGA TAAAGTTATT ACTCTGATTA AA
(sec. con núm. de ident.: 53).

La secuencia de aminoácidos correspondiente de la isoforma 4 de la proteína
Tau humana se puede encontrar en NP_058525.1:

```

1  MAEPRQEFEV  MEDHAGTYGL  GDRKDQGGYT  MHQDQEGDTD  AGLKAE EAGI  GDTPSLEDEA
61 AGHVTQARMV  SKSKDGTGSD  DKKAKGADGK  TKIATPRGAA  PPGQKGQANA  TRIPAKTPPA
121 PKTPPSSGEP  PKSGDRSGYS  SPGSPGTPGS  RSRTPSLPTP  PTREP KKVAV  VRTPPKSPSS
181 AKSRLQTAPV  PMPDLKNVKS  KIGSTENLKH  QPGGGKVQIV  YKPVDLSKVT  SKCGSLGNIH
241 HKPGGGQVEV  KSEKLDFKDR  VQSKIGSLDN  ITHVPGGGNK  KIETHKL TFR  ENAKAKTDHG
301 AEIVYKSPVV  SGDTSPRHL S  NVSSTGSIDM  VDSPQLATLA  DEVSASLAKQ  GL

```

(sec. con núm. de ident.: 54).

5 Como se usa en la presente descripción, “sujeto” significa un mamífero, que incluye
gatos, perros, ratones, ratas, chimpancés, simios, monos y seres humanos.

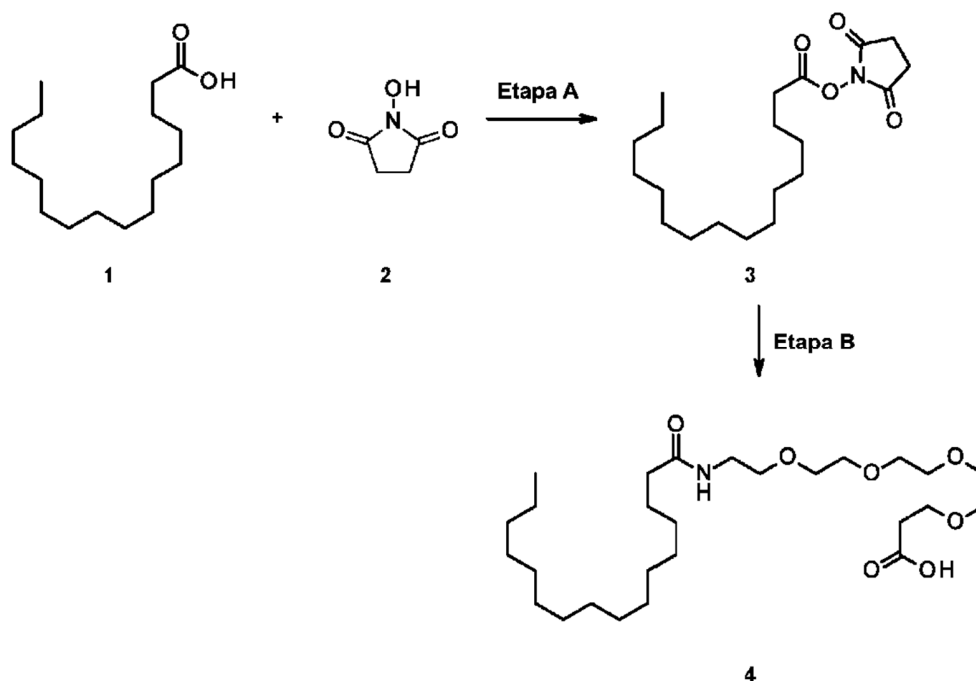
Preferentemente, el sujeto es un ser humano.

 Como se usa en la presente descripción, “tratamiento” o “tratar” se refiere a
todos los procesos en donde puede haber una ralentización, control, retraso o
10 detención de la progresión de los trastornos o enfermedades descritos en la presente
descripción, o mejora de los síntomas del trastorno o la enfermedad, pero no
necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas del trastorno o
enfermedad. El tratamiento incluye la administración de una proteína o ácido nucleico
o vector o composición para el tratamiento de una enfermedad o afección en un
15 paciente, particularmente en un ser humano.

EJEMPLOS

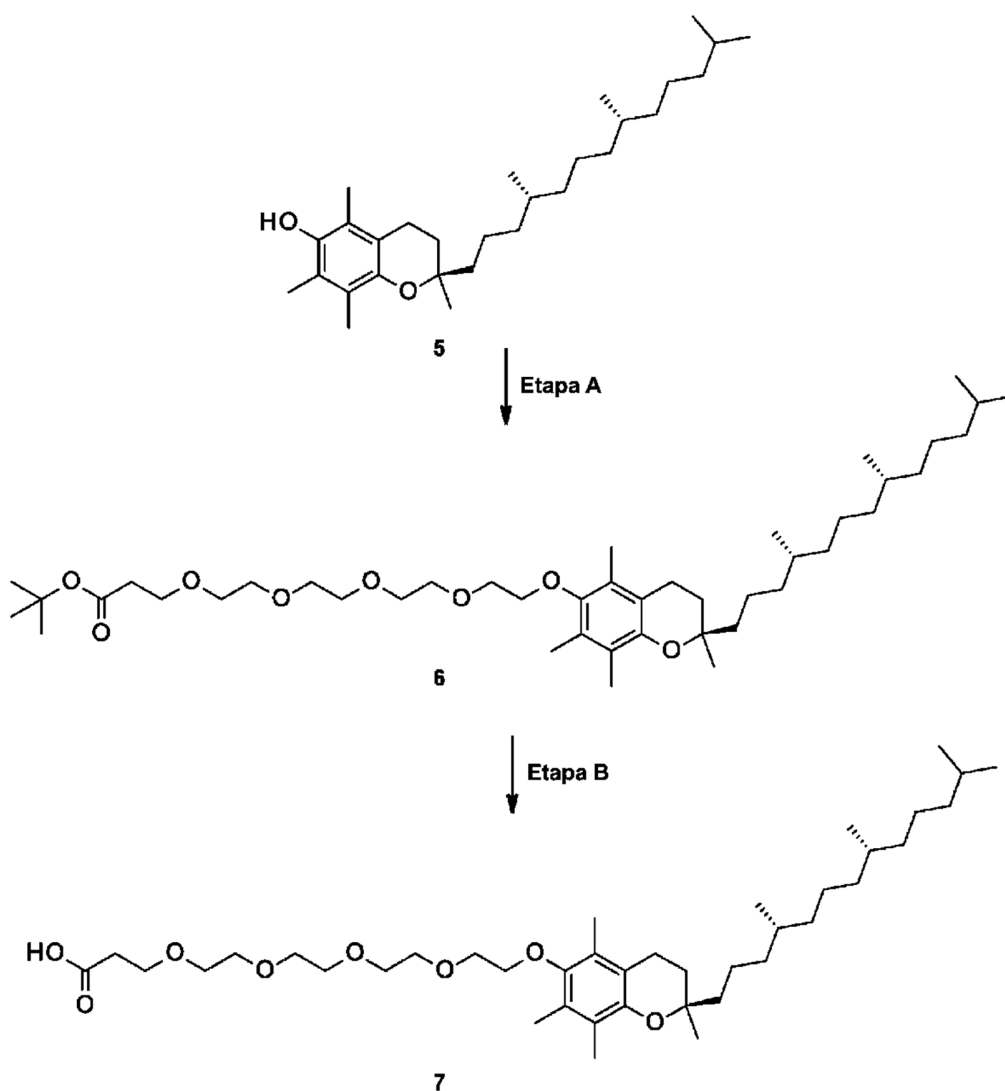
Ejemplo 1. Síntesis de pares de enlazador-porción de suministro

Ciertas abreviaturas se definen de la siguiente manera: “ACN” se refiere a acetonitrilo; “AEX” se refiere a intercambio de anión; “C/D” se refiere a la escisión y desprotección; “CPG” se refiere a vidrio de poro controlado; “DCM” se refiere a diclorometano; “DEA” se refiere a dietilamina; “DIEA” se refiere a N,N-diisopropiletilamina; “DMAP” se refiere a 4-dimetilaminopiridina; “DMF” se refiere a dimetilformamida; “DMSO” se refiere a sulfóxido de dimetilo; “DMTCI” se refiere a cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo; “ES/MS” se refiere a la espectrometría de masas por electrorrociado; “EtOAc” se refiere a acetato de etilo; “EtOH” se refiere a etanol y alcohol etílico; “HBTU” se refiere al hexafluorofosfato de 3-[bis(dimetilamino)metiliumil]-3H-benzotriazol-1-óxido; “HOBt” se refiere a 1-hidroxibenzotriazol; “IP-RP” se refiere a la fase inversa de par iónico; “LCAA CPG” se refiere al vidrio poroso controlado por alquilamina de cadena larga; “LC/MS” se refiere a cromatografía líquida/espectrometría de masas; “MeOH” se refiere a metanol y alcohol metílico; “MPA” se refiere a la fase móvil A; “MPB” se refiere a la fase móvil B; “MWCO” se refiere al corte del peso molecular; “NMR” se refiere a resonancia magnética nuclear; “PBS” solución salina tamponada con fosfato; “PEG” se refiere a polietilenglicol; “PVDF” se refiere a fluoruro de polivinilideno; “RP” se refiere a la fase inversa; “RPM” se refiere a revoluciones por minuto; “ARNip” se refiere a un ácido ribonucleico de interferencia pequeño; “TEA” se refiere a trietilamina; “THF” se refiere a tetrahidrofurano; “TLC” se refiere a cromatografía en línea fina; “TMP” se refiere a 2,2,6,6-tetrametilpiperidina; “UPLC” se refiere a cromatografía líquida de ultra rendimiento; y “UV” se refiere a ultravioleta.

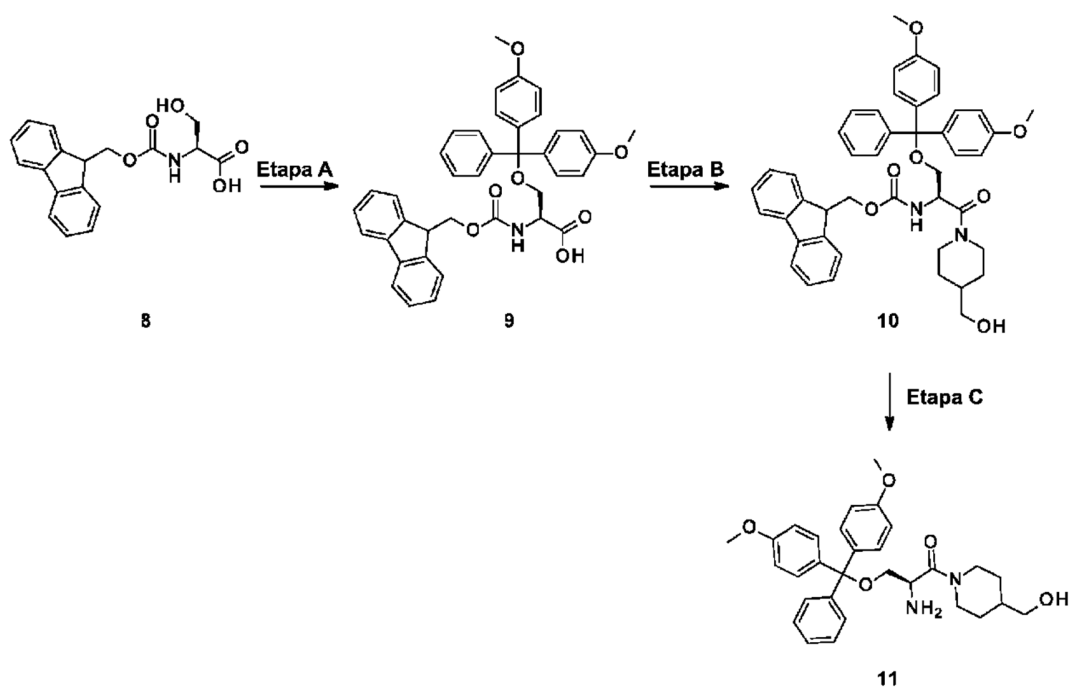
Esquema 1

El esquema 1, etapa A, representa el acoplamiento de los compuestos (1) y (2)

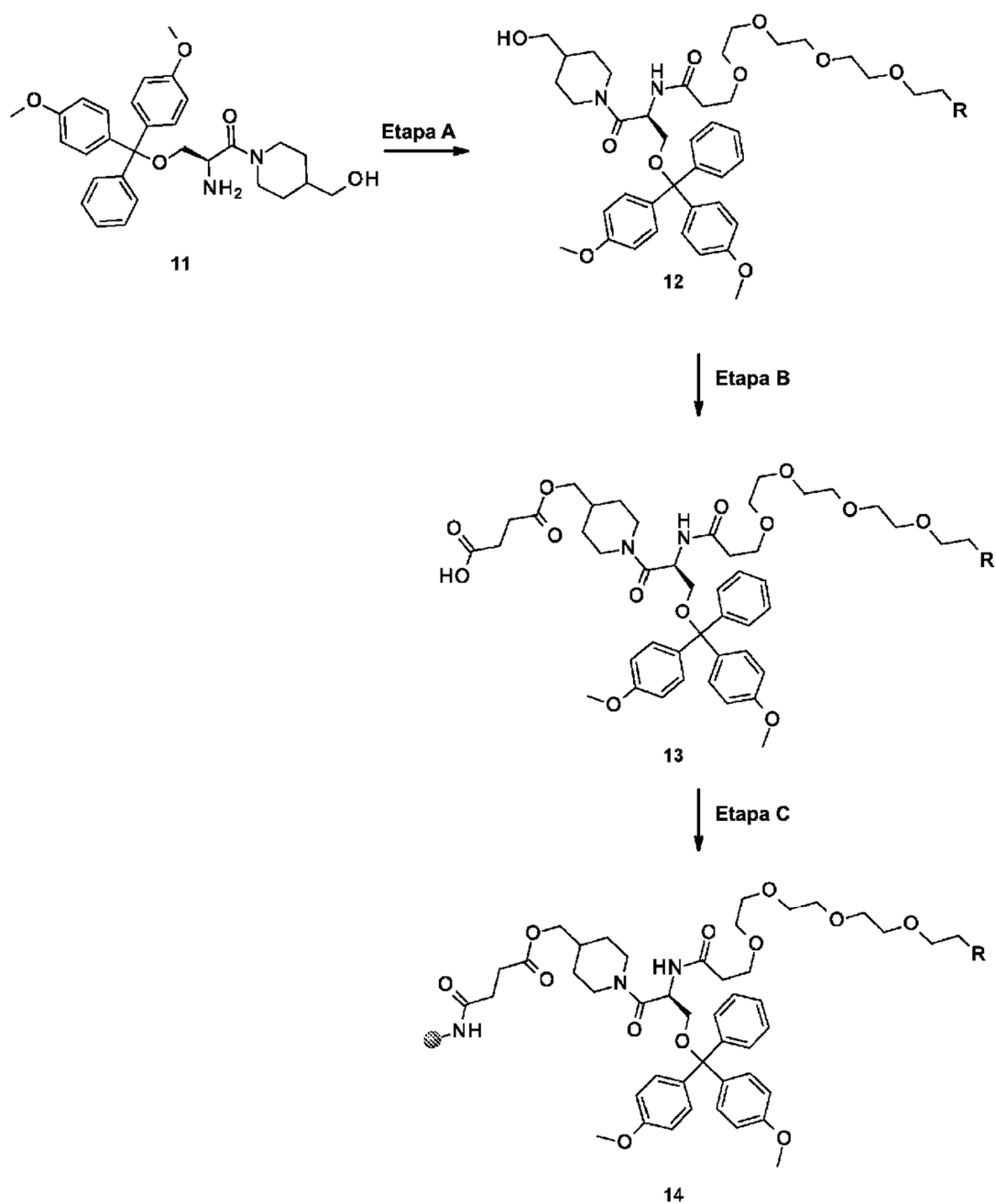
- 5 mediante el uso de una base apropiada tal como DMAP en un disolvente adecuado tal como DCM para producir el compuesto (3). La etapa B muestra el acoplamiento del compuesto (3) con ácido 1-amino-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oico en presencia de una base tal como carbonato de potasio y en un sistema disolvente tal como agua y THF para producir el compuesto (4).

Esquema 2

El esquema 2, etapa A, representa una reacción de Mitsunobu entre el
5 compuesto (5) y 1-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de *terc*-butilo
mediante el uso de trifenilfosfeno y azodicarboxilato de diisopropilo en un disolvente
tal como THF para producir el compuesto (6). La etapa B muestra la desprotección
ácida del compuesto (6) mediante el uso de un ácido tal como HCl en un disolvente
tal como 1,4-dioxano para producir el compuesto (7).

Esquema 3

El esquema 3, etapa A, ilustra la protección del compuesto (8) usando DMTCl con una base adecuada tal como DIEA en un solvente tal como DCM para dar el compuesto (9). La etapa B muestra un acoplamiento de amida entre el compuesto (9) y piperidin-4-il metanol usando HBTU y HOBt con TMP en un solvente tal como DCM para dar el compuesto (10). La desprotección del compuesto (10) con piperidina al 20 % en DMF para dar el compuesto (11) se muestra en la etapa C.

Esquema 4

El esquema 4, etapa A, representa un acoplamiento de amida entre el compuesto
 5 (11) y el compuesto (4) o el compuesto (7) mediante el uso de reactivos de acoplamiento
 estándar tal como HBTU y HOBt con una base como DIEA en un disolvente como DMF

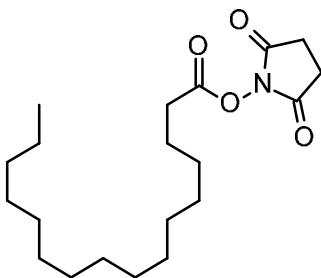
para producir el compuesto (12). Un experto en la técnica reconocerá la variedad de condiciones que podrían usarse para realizar este acoplamiento de amida. La etapa B muestra el acoplamiento del compuesto (12) al anhídrido succínico mediante el uso de una base como TEA con DMAP catalítico en un disolvente como DCM para producir el

5 compuesto (13). La etapa C muestra el acoplamiento de amida del compuesto (13) con amino LCAA CPG mediante el uso de HBTU con una base como DIEA en un disolvente como ACN seguido de un tratamiento de varias etapas para producir el compuesto (14).

Preparación 1

10

Palmitato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo



Se añadió ácido palmítico (2,00 g, 7,80 mmol) a una solución de clorhidrato de

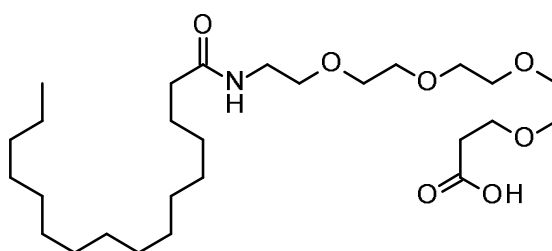
15 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,79 g, 9,36 mmol) y DMAP (0,19 g, 1,56 mmol) en DCM (31 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se añadió N-hidroxisuccinimida (0,99 g, 8,58 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El material bruto resultante se concentró *al vacío* y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante

20 elución con un gradiente de 0-80 % de EtOAc en hexanos para producir el compuesto

del título como un sólido blanco (2,65 g, 96 %). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,81 (s, 4H), 2,66 (t, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,25 (br s, 24H), 0,87 (t, 3H).

Preparación 2

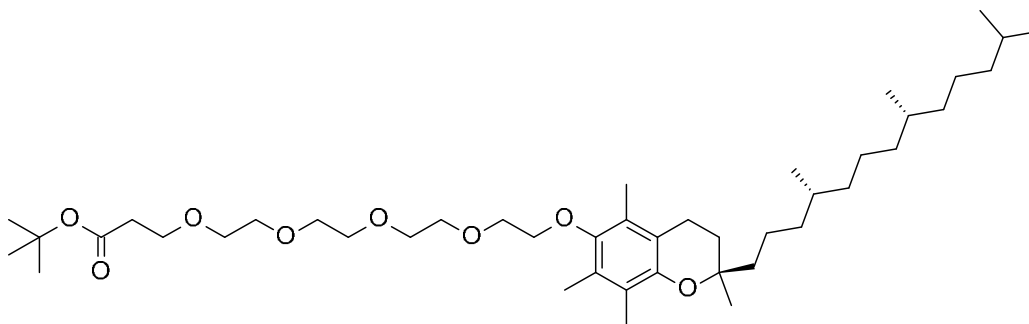
5 Ácido 3-[2-[2-[2-(hexadecanoilamino)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoico



Se añadió ácido 1-amino-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oico (0,14 g, 0,53 mmol) a una solución de carbonato de potasio (0,14 g, 1,00 mmol) en THF
 10 (1 mL) y agua (2 mL). Se añadió palmitato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (0,18 g, 0,51 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con agua (30 ml) y el pH se ajustó a ~3 con HCl acuoso 1N. Se formó un precipitado y se recogió mediante filtración al vacío para producir el
 15 compuesto del título como un sólido blanco (0,19 g, 74 %). ES/MS (m/z): 504 ($M+H$).

Preparación 3

3-[2-[2-[2-[2-[(2R)-2,5,7,8-tetrametil-2-[(4R,8R)-4,8,12-trimetiltridecil]croman-6-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoato de *terc*-butilo

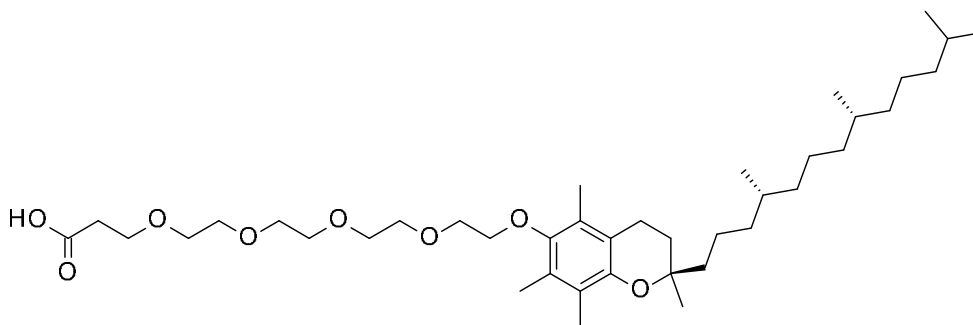


Se combinaron (2R)-2,5,7,8-tetrametil-2-[(4R,8R)-4,8,12-trimetiltridecil]croman-6-ol (3,00 g, 6,90 mmol), 1-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oato de *terc*-butilo (2,50 g, 7,60 mmol) y trifenilfosfina (2,00 g, 7,60 mmol) en THF (28,0 ml) y se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,50 ml, 7,60 mmol) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió gel de sílice y se concentró *al vacío* para producir un sólido blanquecino. La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, mediante elución con 0-40 % de EtOAc/hexanos, para producir el compuesto del título como un aceite (3,33 g, 66 %). ¹H NMR (CDCl₃): 3,84 (s, 4H), 3,77-3,71 (m, 13H), 2,59 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 2,52 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,20-2,20 (m, 3H), 2,15-2,12 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,35-1,27 (m, 21H), 0,90-0,86 (m, 12H).

15

Preparación 4

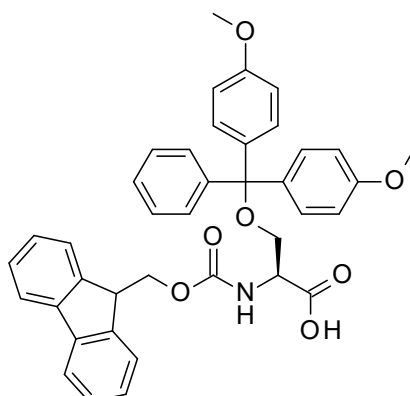
Ácido 3-[2-[2-[2-[2-[(2R)-2,5,7,8-tetrametil-2-[(4R,8R)-4,8,12-trimetiltridecil]croman-6-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoico



Se disolvió 3-[2-[2-[2-[2-[(2R)-2,5,7,8-tetrametil-2-[(4R,8R)-4,8,12-trimetiltridecil]croman-6-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoato de *terc*-butilo (3,33 g, 4,53 mmol) en HCl 4 M en dioxano (22,6 ml, 90,6 mmol) y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (3,08 g, 100 %). ES/MS m/z 678,0 (M-H).

Preparación 5

Ácido (2S)-3-[bis(4-metoxifenil)-fenil-metoxi]-2-(9H-fluoren-9ilmetoxicarbonilamino) propanoico

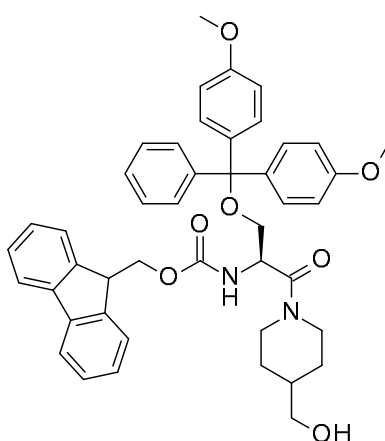


Se añadió DIEA (64 ml, 0,366 mol) a una solución en agitación de ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-hidroxi-propanoico (40 g, 0,122 mol) en DCM seco (400 ml) a 0 °C en atmósfera inerte. A esta mezcla, se añadió lentamente una solución de DMTCl (49,6 g, 0,146 mol) en DCM (200 ml). Se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los compuestos orgánicos se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron *al vacío*. El residuo crudo se lavó con EtOAc al 10 %/hexano y se secó al vacío para producir el compuesto del título crudo como un sólido marrón pálido (62 g, crudo). TLC: MeOH/ CH₂Cl₂ al 5 % (*R_f*: 0,5) UV, 254 nm.

10

Preparación 6

9H-fluoren-9-ilmetil N-[(1S)-1-[[bis(4-metoxifenil)-fenil-metoxi]metil]-2-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-oxo-etil]carbamato



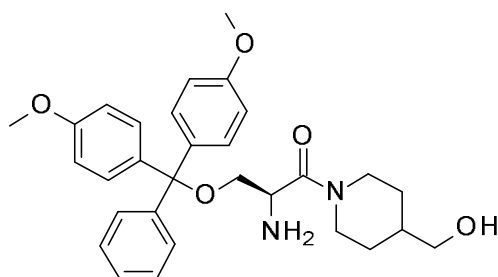
15

Se añadió lentamente HBTU (78,3 g, 0,206 mol), HOBt (27,9 g, 0,206 mol) y piperidin-4-il metanol (15,4 g, 0,134 mol) seguido de TMP (15 ml, 0,113 mol) a una

solución en agitación de ácido (2S)-3-[bis(4-metoxifenil)-fenil-metoxi]-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxycarbonilamino)propanoico (62 g, 0,103 mol) en DCM (750 ml) a 0 °C en atmósfera inerte. Se dejó que la mezcla de reacción resultante alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los compuestos orgánicos se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante elución con EtOAc al 20-40 %/hexano y MeOH al 1 %/DCM para producir el compuesto del título (40 g, 52 % en dos etapas). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,88 (br d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,79 - 7,59 (m, 3H), 7,45 - 7,12 (m, 13H), 6,92 - 6,76 (m, 4H), 4,79 - 4,44 (m, 2H), 4,32 (br d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 4,20 (br s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,21 (br s, 4H), 2,99 - 2,79 (m, 1H), 2,69 (br s, 2H), 1,81 - 1,43 (m, 3H), 1,08 - 0,73 (m, 2H).

Preparación 7

(2S)-2-Amino-3-[bis(4-metoxifenil)-fenil-metoxi]-1-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]propan-1-ona



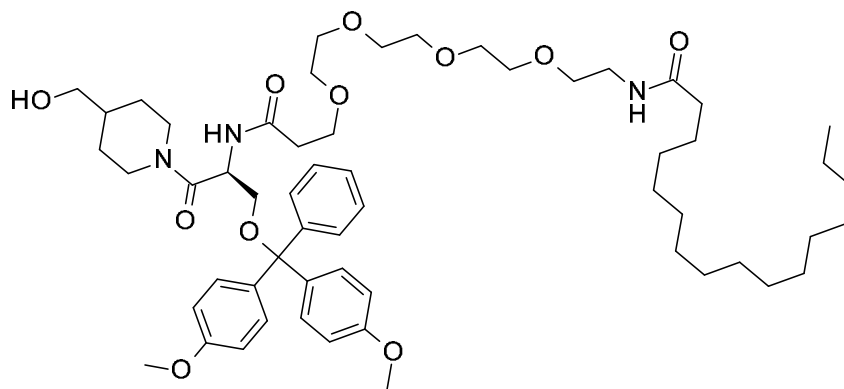
Se añadió lentamente una solución de piperidina al 20 % en DMF (400 ml) a N-[(1S)-1-[[bis(4-metoxifenil)-fenil-metoxi]metil]-2-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-oxo-

etil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (40 g, 0,055 mol) a 0 °C en atmósfera inerte. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los compuestos orgánicos se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron *al vacío*.

- 5 El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante elución con MeOH al 1-8 %/DCM para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (13 g, 47 %). ES/MS m/z 1009,5 (2M+H).

Preparación 8

- 10 N-[2-[2-[2-[2-[3-[[[(1S)-1-[[Bis(4-metoxifenil)-fenil-metoxi]metil]-2-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-oxo-etil]amino]-3-oxo-propoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil]hexadecanamida



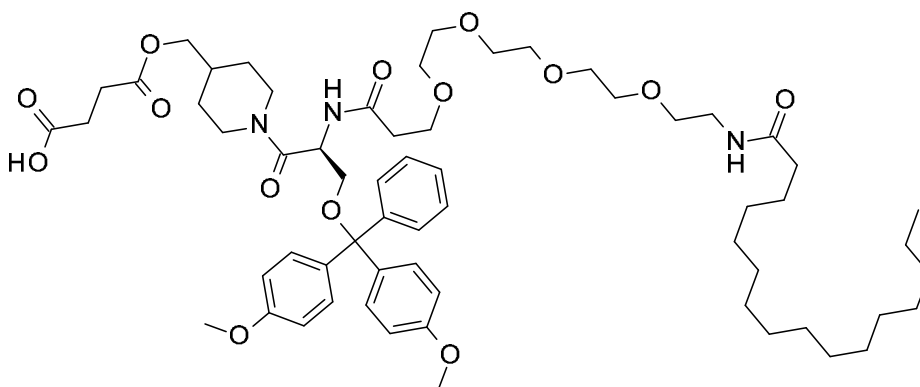
- 15 Se combinó ácido 3-[2-[2-[2-[2-(hexadecanoilamino)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoico (496 mg, 0,984 mmol), HOBt (146 mg, 1,08 mmol), HBTU (410 mg, 1,08 mmol), y DIEA (1,03 mL, 5,90 mmol) en DMF (9,84 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió (2S)-2-amino-

3-[bis(4-metoxifenil)-fenil-metoxi]-1-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]propan-1-ona (546 mg, 1,08 mmol) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las capas se separaron y los compuestos orgánicos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Los compuestos orgánicos se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante elución con MeOH al 0-10 %/DCM para proporcionar el compuesto del título como un aceite (327 mg, 34 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) 8,21 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,80 (t, J= 5,6 Hz, 1H), 7,37-7,28 (m, 4H), 7,23-7,20 (m, 5H), 6,88 (d, J= 8,3 Hz, 4H), 5,06-5,02 (m, 1H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,74 (s, 5H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,49-3,48 (m, 4H), 3,47-3,45 (m, 7H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,23-3,13 (m, 7H), 2,41-2,33 (m, 2H), 2,04 (t, J= 7,4 Hz, 2H), 1,74-1,69 (m, 3H), 1,51-1,44 (m, 2H), 1,26-1,24 (m, 24H), 1,00-0,97 (m, 1H), 0,88-0,82 (m, 5H).

15

Preparación 9

Ácido 4-[[1-[(2S)-3-[bis(4-metoxifenil)-fenil-metoxi]-2-[3-[2-[2-[2-[2-(hexadecanoilamino)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoilamino]propanoil]-4-piperidil]metoxi]-4-oxo-butanoico



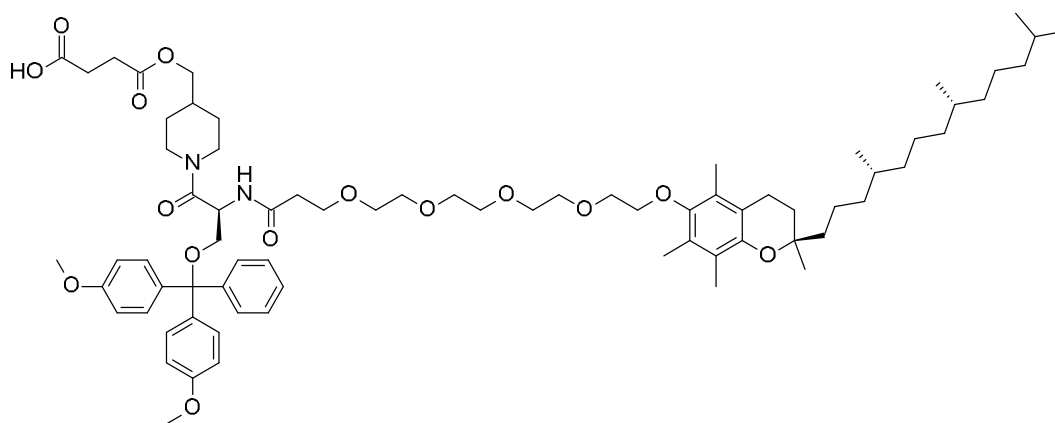
Se combinó N-[2-[2-[2-[2-[3-[[[(1S)-1-[[bis(4-metoxifenil)-fenil-metoxi]metil]-2-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-oxo-etil]amino]-3-oxo-

- 5 propoxi]etoxi]etoxi]etil]hexadecanamida (320 mg, 0,323 mmol), DMAP (120 mg, 0,969 mmol), TEA (225 μ l, 1,62 mmol) y anhídrido succínico (64,7 mg, 0,646 mmol) en DCM (6,46 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante elución con MeOH de 0 % al 40 %/DCM, para proporcionar el compuesto del título como
- 10 un aceite incoloro (279 mg, 79 %). ^1H NMR (DMSO- d_6) 12,65-12,64 (m, 1H), 8,24-8,19 (m, 1H), 7,80 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37-7,28 (m, 4H), 7,24-7,20 (m, 5H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,44-4,40 (m, 1H), 3,97-3,95 (m, 3H), 3,74 (s, 6H), 3,61-3,56 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 11H), 3,38 (t, J = 5,9 Hz, 3H), 3,22-3,14 (m, 6H), 2,48-2,31 (m, 7H), 2,04 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,90-1,87 (m, 5H), 1,24 (s, 23H), 0,98-0,96 (m, 1H), 0,87-0,82 (m, 4H).

Preparación 10

Ácido 4-[[1-[(2S)-3-[bis(4-metoxifenil)-fenil-metoxi]-2-[3-[2-[2-[2-[2-[(2R)-2, 5,7,8-tetrametil-2-[(4R,8R)-4,8,12-trimetiltridecil]croman-6-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoilamino]propanoil]-4-piperidil]metoxi]-4-oxo-butanoico

5



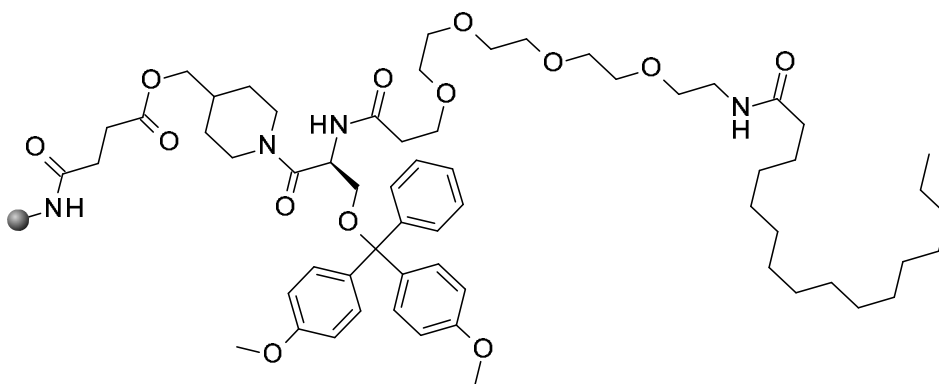
Se combinó 3-[2-[2-[2-[2-[(2R)-2,5,7,8-tetrametil-2-[(4R,8R)-4,8,12-trimetiltridecil]croman-6-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoico (1,20 g, 1,80 mmol), HOBt (260 mg, 1,90 mmol), HBTU (740 mg, 1,90 mmol) y DIEA (1,80 ml, 11,0 mmol) en DMF (18,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió (2S)-2-amino-3-[bis(4-metoxifenil)-fenil-metoxi]-1-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]propan-1-ona (980 mg, 1,90 mmol) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las capas se separaron y los compuestos orgánicos se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, mediante elución con MeOH al 0-10 %/DCM, para producir N-[(1S)-1-[[bis(4-metoxifenil)-

fenil-metoxi]metil]-2-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-oxo-etil]-3-[2-[2-[2-[2-[(2R)-2,5,7,8-tetrametil-2-[(4R,8R)-4,8,12-trimetiltridecil]croman-6-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propenamida como un aceite amarillo.

Se combinó N-[(1S)-1-[[bis(4-metoxifenil)-fenil-metoxi]metil]-2-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-oxo-etil]-3-[2-[2-[2-[2-[(2R)-2,5,7,8-tetrametil-2-[(4R,8R)-4,8,12-trimetiltridecil]croman-6-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propenamida (1,45 g, 1,24 mmol), DMAP (456 mg, 3,73 mmol), TEA (867 μ L, 6,22 mmol) y anhídrido succínico (249 mg, 2,49 mmol) en DCM (24,9 mL) y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El residuo resultante se concentró *al vacío* y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, mediante elución con MeOH al 0-40 %/DCM, para producir el compuesto del título como un aceite (1,36 g, 60 %). ES/MS m/z 1264,4 (M-H).

Preparación 11

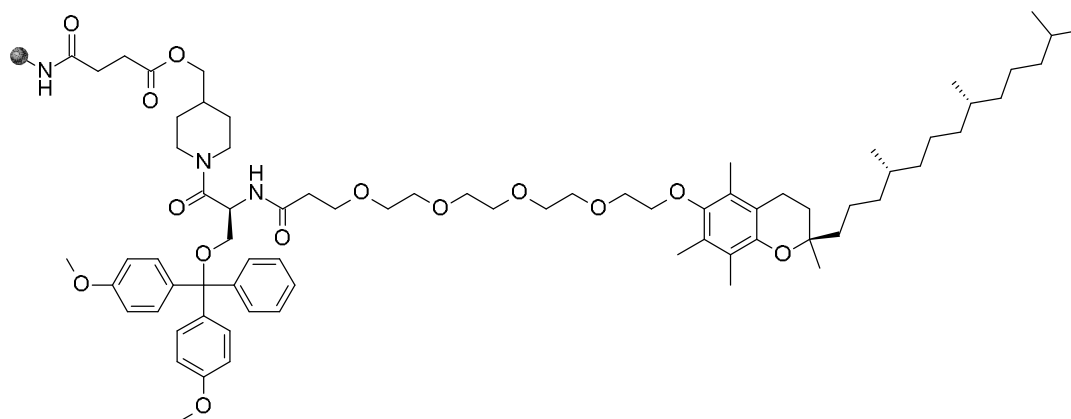
[[4-[[1-[(2S)-3-[Bis(4-metoxifenil)-fenil-metoxi]-2-[3-[2-[2-[2-2-(hexadecanoilamino)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoilamino]propanoil]-4-piperidil]metoxi]-4-oxo-butanoil]amino] en CPG



Se disolvió ácido 4-[[1-[(2S)-3-[bis(4-metoxifenil)-fenil-metoxi]-2-[3-[2-[2-[2-(hexadecanoilamino)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoilamino]propanoil]-4-piperidil]metoxi]-4-oxo-butanoico (270 mg, 0,248 mmol) en ACN (12,5 ml) y la solución se transfirió a un embudo de goteo de vidrio fritado. Se añadió DIEA (150 µl, 0,860 mmol) y HBTU (190 mg, 0,500 mmol) a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió amino LCAA CPG nativo 500 Å (1,92 g, 129 µmol/g) a la solución y la mezcla se agitó a 500 RPM durante 16 horas a temperatura ambiente. Se drenó el CPG y se secó en nitrógeno durante 5 minutos. El CPG se lavó con DCM (50 ml), MeOH al 10 %/DCM (50 ml) y después éter dietílico (50 ml). El CPG se secó durante 30 minutos en nitrógeno y después se resuspendió en piridina (15 mL). Se añadió anhídrido acético (3,30 mL, 35,0 mmol) y TEA (0,50 mL) y la mezcla se agitó a 500 RPM durante 2 horas a temperatura ambiente. El CPG se drenó y se secó durante 5 minutos en nitrógeno. El CPG se lavó con DCM (50 ml), MeOH al 10 %/DCM (50 ml) y después éter dietílico (50 ml). El CPG se secó durante 45 minutos en nitrógeno y se determinó la carga de ligandos a 505 nm para producir el compuesto del título (1,92 g, 75,5 µmol/g).

Preparación 12

[[4-[[1-[(2S)-3-[Bis(4-metoxifenil)-fenil-metoxi]-2-[3-[2-[2-[2-[(2R)-2,5,7,8-tetrametil-2-[(4R,8R)-4,8,12-trimetiltridecil]croman-6-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoilamino]propanoil]-4-piperidil] metoxi]-4-oxo-butanoil]amino] en CPG

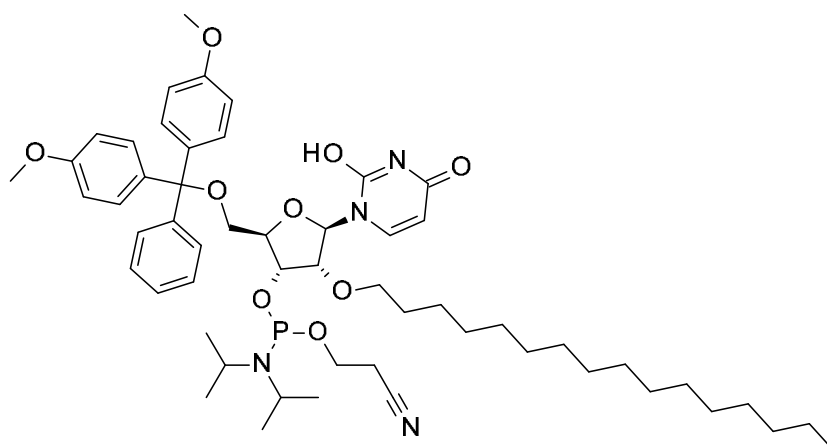


Se preparó el compuesto del título a partir de ácido 4-[[1-[(2S)-3-[bis(4-metoxifenil)-fenil-metoxi]-2-[3-[2-[2-[2-[2-[(2R)-2,5,7,8-tetrametil-2-[(4R,8R)-4,8,12-trimetiltridecil]croman-6-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]etoxi]propanoilamino]propanoil]-4-piperidil]metoxi]-4-oxo-butanoico de una manera esencialmente análoga a la Preparación 11. Se determinó la carga de ligando a 505 nm para producir el compuesto del título (4,01 g, 66,9 $\mu\text{mol/g}$).

10

Preparación 13

3-[[[(2R,3R,4R,5R)-2-[[Bis(4-metoxifenil)-fenil-metoxi]metil]-4-hexadecoxi-5-(2-hidroxi-4-oxo-pirimidin-1-il)THF-3-il]oxi-(diisopropilamino)fosfanil]oxipropanonitrilo

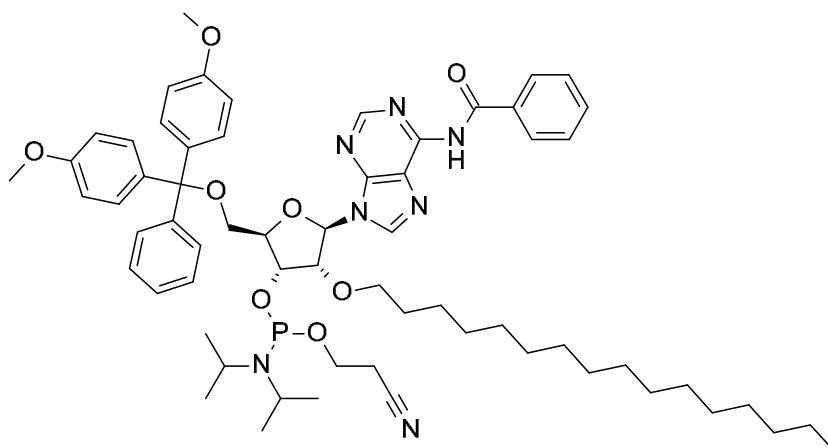


Se preparó el compuesto del título según los protocolos descritos en el documento WO2019217459. ^1H NMR (CD_3CN): 7,86-7,73 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,40-7,23 (m, 7H), 6,95-6,87 (m, 4H), 5,90-5,84 (m, 1H), 5,29-5,21 (m, 1H), 4,54-4,40 (m, 1H), 4,21-4,13 (m, 1H), 4,10-3,56 (m, 13H), 3,50-3,34 (m, 2H), 2,75-2,62 (m, 1H), 2,55 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 1,66-1,51 (m, 2H), 1,40-1,14 (m, 35H), 1,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,91 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). ^{31}P NMR (CD_3CN): 149,6, 149,2.

10

Preparación 14

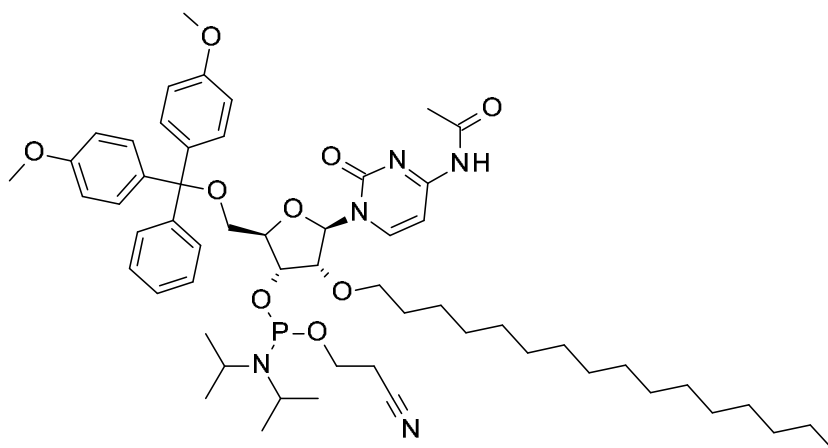
N-[9-[(2R,3R,4R,5R)-5-[[Bis(4-metoxifenil)-fenil-metoxi]metil]-4-[2-cianoetoxi-(diisopropilamino)fosfanil]oxi-3-hexadecoxi-tetrahidrofuran-2-il]purin-6-il]benzamida



Se preparó el compuesto del título según los protocolos descritos en el documento WO2019217459. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN) δ 9,37 (s, 1H), 8,57 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,34 - 7,16 (m, 7H), 6,85 - 6,77 (m, 4H), 6,11 (dd, J = 5,0, 2,5 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,97 - 3,78 (m, 1H), 3,74 (d, J = 3,1 Hz, 7H), 3,64 (m, 4H), 3,56 - 3,40 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 2,73 - 2,59 (m, 1H), 2,50 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 1,52 - 1,45 (m, 2H), 1,33 - 1,12 (m, 37H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 6,8 Hz, 3H). ^{31}P NMR (CD_3CN) δ 151,19, 150,78.

Preparación 15

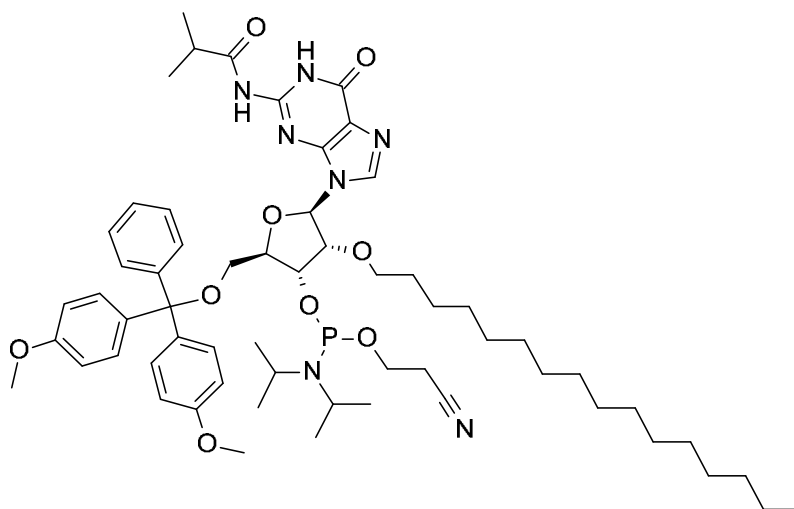
N-[1-[(2R,3R,4R,5R)-5-[[Bis(4-metoxifenil)-fenil-metoxi]metil]-4-[2-cianoetoxi-(diisopropilamino)fosfanil]oxi-3-hexadecoxi-tetrahidrofuran-2-il]-2-oxo-pirimidin-4-il]acetamida



Se preparó el compuesto del título según los protocolos descritos en el documento WO2019217459. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN) 9,15 (s, 1H), 8,46 (dd, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J =$
 5 7,6 Hz, 2H), 7,63 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 5H), 7,41 - 7,31 (m, 6H), 7,28 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,90 (t, $J = 7,9$ Hz, 4H), 5,90 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,20 (dd, $J = 10,6, 8,1$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J = 31,3, 4,6$ Hz, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 2H), 3,79 (d, $J = 3,1$ Hz, 6H), 3,74 (m, 2H), 3,69 - 3,41 (m, 6H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,54 - 2,48 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,25 (d, $J = 4,7$ Hz, 26H), 1,21 - 1,09 (m, 10H), 1,04
 10 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). ^{31}P NMR (CD_3CN) δ 151,10, 150,19.

Preparación 16

N-[9-[(2R,3R,4R,5R)-5-[[Bis(4-metoxifenil)-fenil-metoxi]metil]-4-[2-cianoetoxi-(diisopropilamino)fosfanil]oxi-3-hexadecoxi-tetrahidrofuran-2-il]-6-oxo-1H-purin-2-il]-2-metil-propanamida



Se preparó el compuesto del título según los protocolos descritos en el documento WO2019217459.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 12,01-11,96 (m, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 3H), 6,85-6,80 (m, 4H), 5,99-5,82 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 3,80-3,77 (m, 6H), 3,76-3,68 (m, 6H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 1H), 1,60-1,54 (m, 4H), 1,35-1,30 (m, 6H), 1,27 (s, 19H), 1,24-1,15 (m, 13H), 1,06-1,03 (m, 5H), 0,93-0,88 (m, 6H), 0,74-0,70 (m, 1H). ^{31}P NMR (CDCl_3) δ 150,20, 149,92.
- 10

Ejemplo 2. Síntesis de agentes de iARN de MAPT

- Las cadenas independientes (codificante y no codificante) de los híbridos de ARN se sintetizaron en un soporte sólido a través de un MerMade™ 12 (LGC Biosearch Technologies). Las secuencias de las cadenas codificantes y no codificante se muestran en la Tabla 2. Los oligonucleótidos se sintetizaron mediante química de fosforamidita en escalas de 5, 10, 25 o 50 μmol .
- 15

Para las cadenas codificantes, los tipos de soportes sólidos fueron CPG universales: (3'-piperidinol-PEG-palmitato) y (3'-piperidinol-PEG-tocoferol) se sintetizaron internamente (ver Ejemplo 1) mientras que el enlazador Universal UnyLinker (Chemgenes, núm. de catálogo AT273-27) y 3'Teg-tocoferol (LGC Biosearch Technologies, núm. de catálogo BG7-1190) se adquirieron comercialmente. Para todas las cadenas no codificantes, se utilizó soporte estándar mA disponible en el mercado. Se usaron reactivos estándar en la síntesis de oligonucleótidos (Tabla 7), donde se usó hidruro de xantano 0,1 M en piridina como reactivo de sulfuración y se usó DEA al 20 % en ACN como lavado auxiliar después de la síntesis. Todos los monómeros (Tabla 8) se prepararon a 0,1 M en ACN y contenían una bolsa con tamices moleculares.

Los oligonucleótidos se escindieron y desprotegieron (C/D) a 45 °C durante 20 horas. Las cadenas codificantes fueron C/D de CPG mediante el uso de hidróxido de amoníaco (28-30 %, frío), mientras que para las cadenas no codificantes se utilizó DEA al 3 % en hidróxido de amoníaco (28-30 %, frío). C/D se determinó completa mediante IP-RP LCMS cuando los datos de masa resultantes confirmaron la identidad de la secuencia. Según la escala, el CPG se filtró a través de un filtro sin jeringa de PVDF de 0,45 um, filtración al vacío Steriflip® de PVDF de 0,22 um o liberación rápida Stericup® de PVDF de 0,22 um. El CPG se volvió a lavar/enjuagar con ACN al 30 %/agua libre de ARNse o EtOH al 30 %/agua libre de ARNse, después se filtró a través del mismo dispositivo de filtración y se combinó con el primer filtrado. Esto se repitió dos veces. Después, el material se dividió uniformemente en tubos Falcon de 50 ml para eliminar los compuestos orgánicos a través de Genevac™. Después de la concentración, los oligonucleótidos crudos se diluyeron nuevamente a la escala sintetizada con agua libre

de ARNse y se filtraron con un filtro sin jeringa de PVDF de 0,45 μm , filtración al vacío Steriflip® de PVDF de 0,22 μm o Stericup® de liberación rápida de PVDF de 0,22 μm .

Los oligonucleótidos crudos se purificaron a través del sistema de purificación AKTA™ Pure mediante el uso de una columna de fuente 15Q-RP de intercambio
5 aniónico (AEX) o de fase inversa (RP). Para AEX, una columna ES Industry Source™ 15Q que mantiene la temperatura de la columna a 65 °C con MPA: 20 mM de NaH_2PO_4 , ACN al 15 %, pH 7,4 y MPB: 20 mM de NaH_2PO_4 , 1 M de NaBr, ACN al 15 %, pH 7,4. Para RP, una columna Source™ 15Q-RP con MPA: 50 mM de NaOAc con ACN al 10 % y MPB: 50 mM de NaOAc con ACN al 80 %. En todos los casos, se combinaron las
10 fracciones que contenían una pureza másica superior al 85 % sin impurezas >5 %.

Los oligonucleótidos purificados se desalinizaron usando tubos de centrifugación de 3K MWCO de 15 ml a 3500xg durante ~30 min. Los oligonucleótidos se enjuagaron con agua libre de ARNse hasta que la conductividad del eluyente alcanzó < 100 usem/cm. Después de completar la desalinización, se añadieron 2-3 ml de agua libre de ARNse,
15 después se aspiró 10x, la retención se transfirió a un tubo falcon de 50 ml, esto se repitió hasta completar la transferencia de oligo al medir la concentración del compuesto en el filtro a través de nanodrop. Después, el oligonucleótido final se nanofiltró 2x a través de tubos de centrifuga de 100K MWCO de 15 ml a 3500 xg durante 2 min. Se analizó la concentración final de los oligonucleótidos desalinizados (nanodrop en A260),
20 caracterizada por IP-RP LCMS para pureza másica y UPLC para pureza por UV.

Para la preparación de híbridos, se combinaron cantidades equimolares de las cadenas codificantes y no codificantes y se calentaron a 65 °C durante 10 minutos y después se enfriaron lentamente a temperatura ambiente durante 40 minutos. La

integridad del híbrido se confirmó mediante análisis de UPLC y se caracterizó por LCMS mediante el uso de IP-RP. Todos los híbridos se nanofiltraron y después se midieron los niveles de endotoxina a través del dispositivo de cartucho Endosafe® de Charles River para producir los compuestos finales de iARN conjugado (Tabla 9). Para el análisis in vivo, se liofilizó la cantidad apropiada de híbridos y después se reconstituyó en PBS 1X para estudios en roedores y LCR para estudios en primates no humanos.

Tabla 7 - Reactivos para la síntesis de oligonucleótidos

Reactivos
Solución activadora (ETT 0,5 M en ACN)
Cierre A (anhídrido acético, piridina en THF, 1:1:8)
Cierre B (1-metilimidazol en THF, 16:84)
Solución de oxidación (yodo 0,02 M en THF/piridina/agua, 70:20:10)
Solución de desbloqueo, TCA al 3 % en DCM (p/v)
Acetonitrilo (Anhydrosolv, máx. agua 10 ppm)
Hidruro de xantano (0,1 M en piridina)
Dietilamina (20 % en acetonitrilo)

Tabla 8 - Fosforamiditas

Fosforamidita	Abreviatura	Proveedor	Núm. de catálogo	CAS
DMT-2'-FA(Bz)-CE Fosfoamidita	fA	Hongene	PD1-001	136834-22-5
DMT-2'-F-C(Ac)-CE Fosfoamidita	fC	Hongene	PD3-001	159414-99-0
DMT-2'-FG(iBu)-CE Fosfoamidita	fG	Hongene	PD2-002	144089-97-4
DMT-2'-F-U-CE Fosfoamidita	fU	Hongene	PD5-001	146954-75-8

DMT-2'-O-Me-A(Bz)-CE Fosfoamidita	mA	Hongene	PR1-001	110782-31-5
DMT-2'-O-Me-C(Ac)-CE Fosfoamidita	mC	Hongene	PR3-001	199593-09-4
DMT-2'-O-Me-G(iBu)-CE Fosfoamidita	mG	Hongene	PR2-002	150780-67-9
DMT-2'-O-Me-U-CE Fosfoamidita	mU	Hongene	PR5-001	110764-79-9
5'bis(POM) vinil fosfato-2'-Ome-U3'CE fosforoamidita	POM-VPmU	Hongene	PR5-032	BVPMUP23B2A1
Fosforoamidita abásica inversa	iAb	Chemgenes	ANP-1422	401813-16-9
Uhd	Uhd	Lilly		
Chd	Chd	Lilly		
Ahd	Ahd	Lilly		
Ghd	Ghd	Lilly		

Tabla 9 – Agentes de iARN de MAPT conjugados

Agente de iARN de MAPT conjugado núm.	Agente de iARN núm.	Cadena	LDP	MW cal. (g/mol)	MW obs. (g/mol)
1	13	S: Sec. con núm. de ident.: 25	1	7703,75	7704,3
		AS: Sec. con núm. de ident.: 26		7810,25	7810,7
2	14	S: Sec. con núm. de ident.: 27	1	7735,81	7736,4
		AS: Sec. con núm. de ident.: 28		7655,08	7656,1
3	15	S: Sec. con núm. de ident.: 29	1	7751,87	7752,7
		AS: Sec. con núm. de ident.: 30		7577,99	7579,0
4	16	S: Sec. con núm. de ident.: 31	1	7831,93	7832,4
		AS: Sec. con núm. de ident.: 32		7497,93	7498,5
5	17	S: Sec. con núm. de ident.: 33	1	7902,97	7903,1
		AS: Sec. con núm. de ident.: 34		7534,99	7535,3

6	18	S: Sec. con núm. de ident.: 35	1	7800,86	7801,2
		AS: Sec. con núm. de ident.: 36		7582,06	7582,6
7	19	S: Sec. con núm. de ident.: 37	1	7839,9	7840,1
		AS: Sec. con núm. de ident.: 38		7558,03	7558,5
8	20	S: Sec. con núm. de ident.: 39	1	7840,89	7841,5
		AS: Sec. con núm. de ident.: 40		7518,99	7520,0
9	21	S: Sec. con núm. de ident.: 41	1	7792,83	7793,2
		AS: Sec. con núm. de ident.: 42		7596,08	7596,9
10	22	S: Sec. con núm. de ident.: 43	1	7687,75	7688,7
		AS: Sec. con núm. de ident.: 44		7755,21	7756,2
11	23	S: Sec. con núm. de ident.: 45	1	7649,7	7650,3
		AS: Sec. con núm. de ident.: 46		7779,24	7779,3
12	24	S: Sec. con núm. de ident.: 47	1	7816,86	7817,6
		AS: Sec. con núm. de ident.: 48		7597,07	7597,7
/	31	S: Sec. con núm. de ident.: 63	4	7352,24	7352,5
		AS: Sec. con núm. de ident.: 40		7518,87	7519,1
/	32	S: Sec. con núm. de ident.: 64	4	7364,27	7364,7
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7507,4
/	33	S: Sec. con núm. de ident.: 66	5	7364,27	7364,0
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7507,4
/	34	S: Sec. con núm. de ident.: 67	4	7213,17	7213,7
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7507,4
/	35	S: Sec. con núm. de ident.: 68	4	7199,15	7199,6
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7507,4
/	36	S: Sec. con núm. de ident.: 69	4	7213,17	7213,5
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7507,4
/	37	S: Sec. con núm. de ident.: 64	4	7364,27	7364,8
		AS: Sec. con núm. de ident.: 70		7482,76	7482,9
/	38	S: Sec. con núm. de ident.: 71	4	7352,24	7352,7
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7507,5
/	39	S: Sec. con núm. de ident.: 64	4	7364,27	7364,8

		AS: Sec. con núm. de ident.: 72		7506,84	7507,5
/	40	S: Sec. con núm. de ident.: 64	4	7364,27	7365,0
		AS: Sec. con núm. de ident.: 73		7506,84	7507,4
/	41	S: Sec. con núm. de ident.: 64	4	7364,27	7364,9
		AS: Sec. con núm. de ident.: 74		7530,91	7531,6
/	42	S: Sec. con núm. de ident.: 75	4	7340,20	7340,7
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7507,5
/	43	S: Sec. con núm. de ident.: 76	7	7364,27	7365,4
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7508,0
/	44	S: Sec. con núm. de ident.: 77	4	7364,27	7365,5
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7507,9
/	45	S: Sec. con núm. de ident.: 78	7	7364,27	7365,5
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7508,1
/	46	S: Sec. con núm. de ident.: 79	5	7364,27	7365,5
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7508,1
/	47	S: Sec. con núm. de ident.: 80	4	7364,27	7365,6
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7508,0
/	48	S: Sec. con núm. de ident.: 81	5	7376,31	7377,7
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7508,1
/	49	S: Sec. con núm. de ident.: 82	5	7376,31	7377,7
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7508,2
/	50	S: Sec. con núm. de ident.: 83	4	7364,27	7365,5
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7508,2
/	51	S: Sec. con núm. de ident.: 84	5	7364,27	7365,9
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7508,2
/	52	S: Sec. con núm. de ident.: 85	5	7364,27	7365,7
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7508,0
/	53	S: Sec. con núm. de ident.: 86	5	7364,27	7365,6
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7508,0
/	54	S: Sec. con núm. de ident.: 87	6	7245,13	7245,7
		AS: Sec. con núm. de ident.: 88		7749,10	7749,5

/	55	S: Sec. con núm. de ident.: 89	6	7078,03	7079,3
		AS: Sec. con núm. de ident.: 88		7749,10	7750,7
/	56	S: Sec. con núm. de ident.: 90	5	7037,08	7038,6
		AS: Sec. con núm. de ident.: 91		7665,95	7667,5
/	57	S: Sec. con núm. de ident.: 92	5	7204,18	7204,2
		AS: Sec. con núm. de ident.: 91		7665,95	7665,9
/	58	S: Sec. con núm. de ident.: 93	7	7364,27	7365,5
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7508,1
/	59	S: Sec. con núm. de ident.: 94	5	7364,27	7365,4
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7508,1
/	60	S: Sec. con núm. de ident.: 95	7	7364,27	7365,5
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7508,1
/	61	S: Sec. con núm. de ident.: 96	5	7376,31	7377,6
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7508,1
/	62	S: Sec. con núm. de ident.: 97	6	7364,27	7365,4
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7508,1
/	63	S: Sec. con núm. de ident.: 98	7	7364,27	7365,4
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7508,1
/	64	S: Sec. con núm. de ident.: 99	5	7364,27	7365,5
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7508,1
/	65	S: Sec. con núm. de ident.: 100	7	7364,27	7365,4
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,84	7508,1
/	66	S: Sec. con núm. de ident.: 101	5	7316,22	7315,2
		AS: Sec. con núm. de ident.: 102		7583,93	7582,9
/	67	S: Sec. con núm. de ident.: 103	4	7363,29	7362,5
		AS: Sec. con núm. de ident.: 104		7545,87	7544,8
13	68	S: Sec. con núm. de ident.: 105	1	7840,74	7841,4
		AS: Sec. con núm. de ident.: 106		7530,90	7532,0
14	69	S: Sec. con núm. de ident.: 105	1	7840,74	7841,5
		AS: Sec. con núm. de ident.: 107		7482,76	7483,6
15	70	S: Sec. con núm. de ident.: 105	1	7840,74	7841,4

		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,83	7507,5
16	71	S: Sec. con núm. de ident.: 105	1	7840,74	7841,4
		AS: Sec. con núm. de ident.: 108		7482,76	7483,6
17	72	S: Sec. con núm. de ident.: 109	1	7689,64	7690,6
		AS: Sec. con núm. de ident.: 65		7506,83	7507,6
18	73	S: Sec. con núm. de ident.: 110	1	7856,74	7857,3
		AS: Sec. con núm. de ident.: 40		7518,87	7520,0
19	74	S: Sec. con núm. de ident.: 111	1	6442,86	6443,5
		AS: Sec. con núm. de ident.: 112		7583,13	7584,1
20	75	S: Sec. con núm. de ident.: 113	1	8433,06	8434,3
		AS: Sec. con núm. de ident.: 114		7487,86	7488,9
21	76	S: Sec. con núm. de ident.: 115	1	7852,78	7854,4
		AS: Sec. con núm. de ident.: 116		7534,93	7535,9

“S” significa la cadena codificante; “AS” significa la cadena no codificante. * LDP 1 está unido al 3' de la cadena codificante. ** Los LDP 4-7 son Uhd, Ahd, Chd, Ghd respectivamente unidas a un nucleótido en la cadena codificante.

5 Ejemplo 3. Caracterización de agentes de iARN de MAPT

Agentes de iARN de MAPT seleccionados se probaron *in vitro* para la inhibición de MAPT en células cultivadas, que incluyen células SH-SY5Y, neuronas corticales de ratón (MCN) y/o células madre pluripotentes inducidas por humanos (hiPSC). Un subconjunto de los agentes de iARN de MAPT seleccionados se probaron *in vivo* en ratones transgénicos para Tau humana.

Materiales y métodos

Cultivos celulares SH-SY5Y y tratamiento y análisis de iARN: Las células SH-SY5Y (ATCC CRL-2266) se derivaron de la línea celular de neuroblastoma SK-N-SH (Ross, R. A., et al., 1983. J Natl Cancer Inst 71, 741-747). El medio base estaba compuesto por una mezcla 1:1 de medio esencial mínimo de Eagle formulado por la

ATCC (Cat núm. 30-2003) y Medio F12. El medio de crecimiento completo se complementó con suero fetal bovino al 10 %, 1X aminoácidos, 1X bicarbonato de sodio y 1X penicilina-estreptomicina (Gibco) y las células se incubaron a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5 %. El día uno, las células SH-SY5Y se sembraron en placas de cultivo de tejido recubiertas con fibronectina de 96 pocillos y se dejaron adherirse durante la noche. El día dos, se eliminó el medio completo y se reemplazó con agente de iARN en medio sin suero. Las células se incubaron con el agente de iARN durante 72 horas antes del análisis de la expresión génica. El análisis de los cambios en la expresión génica en células SH-SY5Y tratadas con iARN se midió mediante el uso de kits Cells-to-C_T según el protocolo del fabricante (ThermoFisher A35377). Los ensayos de expresión génica prediseñados (suministrados como mezclas 20X) se seleccionaron de Applied Bio-systems (Foster City, CA, EE. UU.). Las eficiencias de estos ensayos (ThermoFisher Hs00902194_m1 MAPT y ThermoFisher Hs99999905_m1 GAPDH) se caracterizaron con una serie de diluciones de ADNc. La RT-QPCR se realizó en placas de reacción MicroAmp Optical de 384 pocillos usando el sistema QuantStudio 7 Flex. Se usó el método delta-delta CT de normalización del gen constitutivo GAPDH para determinar las cantidades relativas de expresión génica. Se utilizó GraphPad Prism v9.0 para determinar la IC50 con un ajuste logístico de cuatro parámetros.

Cultivo de neuronas corticales de ratón (MCN) primarias y tratamiento de

iARN y análisis: Se aislaron neuronas corticales primarias de ratón a partir de embriones transgénicos de ratón hTau C57BL6 que expresan el transgén tau humano en E18. Las células se sembraron en placas de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina a una densidad de 40k células/pocillo y se cultivaron en NbActiv1 (BrainBits, LLC) que

contenía 1 % de antibiótico/antimicótico (Corning) durante 7 días a 37 °C en una incubadora de cultivo de tejidos en cámara humidificada con 5 % de CO₂. El día 7, se extrajo la mitad del medio de cada pocillo y se añadió una concentración 2x de iARN en medio de cultivo con FBS al 2 % para el tratamiento como CRC y se incubó con las células durante 7, 14 o 21 días adicionales. Se realizó cambio de la mitad del medio cada 7 días con medio de cultivo fresco. Al final del tratamiento con iARN, se realizó RT-qPCR para cuantificar los niveles de ARNm de MAPT mediante el uso del kit TaqMan Fast Advanced Cell-to-CT. Específicamente, las células se lisaron, el ADNc se generó en Mastercycler X50a (Eppendorf) y la qPCR se llevó a cabo en el sistema de PCR en tiempo real QuantStudio 7 Flex (Applied Biosystems). Los niveles de expresión del gen MAPT humano (ThermoFisher, Hs00902194_m1) se normalizaron mediante β -actina (ThermoFisher, Mm02619580_g1) mediante el uso de las sondas respectivas.

Cultivo de células madre pluripotentes inducidas por humanos derivadas de neuronas (hiPSC neuronas) y tratamiento y análisis de iARN: Se desarrollaron células madre pluripotentes inducidas por humanos (hiPSC) inducibles por doxyciclina Neurogenin2 (NGN2) por Bioner para Eli Lilly. Las hiPSC se indujeron con doxyciclina durante tres días (DIV3) para iniciar la diferenciación neuronal y se sembraron en placas recubiertas con laminina y PDL de 96 pocillos a 30 k/pocillo y se cultivaron en medios de diferenciación neuronal (NDM) que consisten en DMEM/F12 (Life Technologies 11330-057), medio Neurobasal (Gibco 15240062), antibióticos, suplementos, factores de crecimiento y doxyciclina en una incubadora (37 °C/5 % CO₂). Las células se alimentaron a la mitad cada siete días, y en DIV21, el agente de iARN se diluyó en serie en NDM, y las células se trataron con iARN mediante

aspiración de 75 µl y adición de 75 µl de concentración 2x de iARN para un final de 1x iARN de acuerdo con las diluciones. Las células se alimentaron a la mitad cada siete días después del tratamiento retirando la mitad del medio y volviendo a añadir NDM fresco. Los lisados celulares se cosecharon en DIV35 (14 días después) o DIV42 (21 días después) y se realizó RT-qPCR mediante el uso del kit TaqMan Fast Advanced Cells-to-C_T (ThermoFisher, A35377) y para determinar la reducción del ARNm mediante el uso de la sonda MAPT como el gen de interés (ThermoFisher, Hs00902194_m1) y la sonda ACTb como gen constitutivo (ThermoFisher, Hs99999903_m1).

Caracterización *in vivo* de agentes de iARN seleccionados en ratones transgénicos

La eficacia de agentes de iARN seleccionados también se estudió en ratones transgénicos para hTau que expresan ARN de MAPT humano y carecen de ARN de MAPT murino (Andofer et al., J Neurochem 2003, 86, 582-590). Seis ratones recibieron una inyección intracerebroventricular (ICV) de 100 µg del agente de iARN o PBS (solución salina tamponada con fosfato) y se sacrificaron el día 14 después de la inyección. La expresión de ARNm de MAPT en el cerebro se midió y analizó mediante PCR cuantitativa (qPCR).

Resultados

La Tabla 10A resume las actividades *in vitro* e *in vivo* de los agentes de iARN de MAPT seleccionados. Como se muestra en la Tabla 10A, los agentes de iARN estudiados reducen la expresión de MAPT *in vitro* e *in vivo*.

Tabla 10A. Actividades *in vitro* e *in vivo* de agentes de iARN de MAPT seleccionados

Agente de iARN de MAPT	SHSY5Y, 3d IC50 (nM)	SHSY5Y, 3d % KD (modificación) de MAPT a 1 μM	ICV de ratón, 14d % KD Tallo cerebral	ICV en ratón, 14d % KD Corteza frontal
Agente de iARN conjugado núm. 1	204,2	77,3	37,8	32,6
Agente de iARN conjugado núm. 2	231,7	74,8	36,3	36,0
Agente de iARN conjugado núm. 3	210,1	84,1	48,0	36,0
Agente de iARN conjugado núm. 4	11051	69,6	54,4	33,7
Agente de iARN conjugado núm. 5	60503	59,4	53,7	NE*
Agente de iARN conjugado núm. 6	275,6	66,7	47,9	26,6
Agente de iARN conjugado núm. 7	431,3	65,4	68,0	34,4
Agente de iARN conjugado núm. 8	286,2	72,9	65,9	46,1
Agente de iARN conjugado núm. 9	124,9	86	64,9	44,9
Agente de iARN conjugado núm. 10	516,1	70,7	52,1	22,4
Agente de iARN conjugado núm. 11	424,3	60,1	41,4	29,1
Agente de iARN conjugado núm. 12	309,3	73,4	54,7	22,5

*NE significa que no se observa ningún efecto.

También se analizaron otros agentes de iARN con diferentes patrones de modificación. La Tabla 10B muestra las actividades *in vitro* e *in vivo* de otros agentes de iARN de MAPT con diferentes patrones de modificación.

5 **Tabla 10B. Actividades *in vitro* e *in vivo* de otros agentes de iARN de MAPT con diferentes patrones de modificación**

Agente de iARN de MAPT núm. o Conjugado núm.	SHSY5Y, 3d IC50 (nM)	SHSY5Y, 3d % KD (modificación) de MAPT a 1 μ M	MCN, 7d IC50 (nM)	MCN, 7d % KD (modificado) de SNCA a 1 μ M	ICV en ratón, 14d % KD Tallo cerebral	ICV en ratón, 14d % KD Corteza frontal
31	ND*	ND	7,24	85,6	67	58
32	ND	ND	5,648	86,8	66	57
33	ND	ND	12,38	83,2	48	45
34	ND	ND	28,32	79,3	48	52
35	ND	ND	64,94	73	56	56
36	ND	ND	16,01	83	71	70
37	ND	ND	9,5	86,5	68	68
38	ND	ND	9,01	87,8	72	46
39	ND	ND	8,58	88,5	78	61
40	ND	ND	7,3	88,3	79	59
41	ND	ND	57,6	84,3	61	38
42	ND	ND	16,16	86,1	69	45
43	ND	ND	71,82	89,4	ND	ND
44	ND	ND	64,11	87,3	ND	ND
45	ND	ND	89,05	85,5	ND	ND
46	ND	ND	25,06	87,2	ND	ND
47	ND	ND	68,9	86,3	ND	ND
48	ND	ND	45,8	59,9	ND	ND
49	ND	ND	333,7	84	ND	ND
50	ND	ND	15,02	81,6	ND	ND
51	ND	ND	72,72	81,4	ND	ND
52	ND	ND	99,63	86,2	ND	ND
53	ND	ND	157,9	88,1	ND	ND

54	ND	ND	2,01	88,3	81	54
55	ND	ND	10,33	82,5	ND	ND
56	ND	ND	25,05	77,8	ND	ND
57	ND	ND	1,12	87,2	ND	ND
58	ND	ND	22,8	87,2	ND	ND
59	ND	ND	18,1	88,4	ND	ND
60	ND	ND	20,6	89,7	ND	ND
61	ND	ND	99,1	66,8	ND	ND
62	ND	ND	23,2	89,0	ND	ND
63	ND	ND	36,7	89,3	ND	ND
64	ND	ND	39,5	90,6	ND	ND
65	ND	ND	76,0	89,1	ND	ND
66	ND	ND	22,3	87,9	ND	ND
67	ND	ND	39,2	84,5	ND	ND
Agente de iARN conjugado número. 13	384,56	71,02	ND	ND	68	42
Agente de iARN conjugado número. 14	320,53	79,53	ND	ND	67	41
Agente de iARN conjugado número. 15	630,91	64,37	ND	ND	68	48
Agente de iARN conjugado número. 16	232,42	77,03	ND	ND	71	41
Agente de iARN conjugado número. 17	>1000	24,79	ND	ND	68	51
Agente de iARN conjugado número. 18	>1000	54,08	ND	ND	ND	ND
Agente de iARN conjugado número. 19	625,79	60,91	ND	ND	ND	ND
Agente de iARN	406,76	66,69	ND	ND	ND	ND

conjugado núm. 20						
Agente de iARN conjugado núm. 21	683,09	58,54	ND	ND	ND	ND

*ND significa no determinado.

Ejemplo 4. Modificación del ARNm de MAPT en mono cynomolgus después de una sola administración de ARNip de MAPT mediante inyección intratecal

5 Se realizaron pruebas in vivo del agente de iARN de MAPT núm. 31 (cadena codificante de sec. con núm. de ident.: 63 y cadena no codificante de sec. con núm. de ident.: 40) en mono cangrejero (*Macaca fascicularis*) para evaluar la eficacia de ARNsi de MAPT. Para dilucidar la eficacia del ARNip para silenciar el gen diana; a n=4/grupo de monos cynomolgus se les colocó catéteres permanentes por vía

10 intratecal en la región lumbar. A los monos se les infundió aCSF o el agente de iARN de MAPT núm. 31 (2,4 mg/ml en aCSF) durante 15 minutos y se les perfundió 78 días después. Los tejidos recolectados en la necropsia incluyeron médula espinal (lumbar) y cerebro (corteza prefrontal, corteza motora, corteza parietal, hipocampo y tálamo). Se realizaron qPCR y ELISA para determinar el ARNm de MAPT y la disminución de

15 proteínas, respectivamente, en las regiones del SNC. Las tablas 11 y 12 a continuación muestran el ARNm de MAPT y la disminución de proteínas observada en todas las regiones, 78 días después de una sola administración del ARNsi.

Tabla 11. Disminución media del ARNm de MAPT después de una sola administración intratecal del agente de iARN de MAPT núm. 31.

Vía de administración	Dosis [mg]	Médula espinal lumbar	Corteza prefrontal	Corteza motora	Corteza parietal	Hipocampo	Tálamo
Catéter intratecal	6	80 %	73 %	62 %	72 %	61 %	34 %

5 **Tabla 12. Disminución media de la proteína MAPT después de una única administración intratecal del agente de iARN de MAPT núm. 31.**

Vía de administración	Dosis [mg]	Médula espinal lumbar	Corteza prefrontal	Corteza motora	Corteza parietal	Hipocampo	Tálamo
Catéter intratecal	6	75 %	70 %	72 %	77 %	63 %	67 %

LISTADO DE SECUENCIAS

Sec. con núm. de ident.	Secuencia
1	ACAAGCUGACCUUCCGCGAGA
2	UCUCGCGGAAGGUCAGCUUGUGG
3	AGAUUGAAACCCACAAGCUGA
4	UCAGCUUGUGGGUUUCAUCUUU
5	AAUAAAAAGAUUGAAACCCAA
6	UUGGGUUUCAAUUUUUUAUUUC
7	GGAAAUAAAAAGAUUGAAACA
8	UGUUUCAAUUUUUUAUUUCCUC
9	GGCGGAGGAAAUAAAAAGAUU
10	UAUCUUUUUAUUUCCUCCGCCAG
11	GAAGUAAAAUCUGAGAAGCUA
12	UAGCUUCUCAGAUUUUACUUGCA

13	GGAAGUAAAAUCUGAGAAGCA
14	UGCUUCUCAGAUUUUACUCCAC
15	GUGGAAGUAAAAUCUGAGAAA
16	UUUCUCAGAUUUUACUCCACCU
17	CCAGGUGGAAGUAAAAUCUGA
18	UCAGAUUUUACUCCACCUGGCC
19	CAAGUCCAAGAUCGGCUCCAA
20	UUGGAGCCGAUCUUGGACUUGAC
21	UCUGGUGAACCUCAAAAUCA
22	UGAUUUUUGGAGGUUCACCAGAGC
23	CAGGUGGAAGUAAAAUCUGAA
24	UUCAGAUUUUACUCCACCUGGC
25	mA*mC*mAmAmGmCfUmGfAfCfCmUmUmCmCmGmCmGmA*mG*mA
26	VPmU*fC*mUmCmGfCmGmGmAmAmGmGmUfCmAfGmCmUmUmGmU*mG*mG
27	mA*mG*mAmUmUmGfAmAfAfCfCmCmAmCmAmAmGmCmU*mG*mA
28	VPmU*fC*mAmGmCfUmUmGmUmGmGmUfUmUfCmAmAmUmCmU*mU*mU
29	mA*mA*mUmAmAmAfAmAfGfAfUmUmGmAmAmAmCmCmC*mA*mA
30	VPmU*fU*mGmGmGfUmUmUmCmAmAmUmCfUmUfUmUmUmAmUmU*mU*mC
31	mG*mG*mAmAmAmUfAmAfAfAfAmGmAmUmUmGmAmAmA*mC*mA
32	VPmU*fG*mUmUmUfCmAmAmUmCmUmUmUfUmUfAmUmUmUmCmC*mU*mC
33	mG*mG*mCmGmGmAfGmGfAfAfAmUmAmAmAmAmAmGmA*mU*mA
34	VPmU*fA*mUmCmUfUmUmUmUmAmUmUmUfCmCfUmCmCmGmCmC*mA*mG
35	mG*mA*mAmGmUmAfAmAfAfUfCmUmGmAmGmAmAmGmC*mU*mA
36	VPmU*fA*mGmCmUfUmCmUmCmAmGmAmUfUmUfUmAmCmUmUmC*mC*mA
37	mG*mG*mAmAmGmUfAmAfAfAfUmCmUmGmAmGmAmAmG*mC*mA
38	VPmU*fG*mCmUmUfCmUmCmAmGmAmUmUfUmUfAmCmUmUmCmC*mA*mC
39	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
40	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU
41	mC*mC*mAmGmGmUfGmGfAfAfGmUmAmAmAmAmUmCmU*mG*mA
42	VPmU*fC*mAmGmAfUmUmUmUmAmCmUmUfCmCfAmCmCmUmGmG*mC*mC
43	mC*mA*mAmGmUmCfCmAfAfGfAmUmCmGmGmCmUmCmC*mA*mA
44	VPmU*fU*mGmGmAfGmCmCmGmAmUmCmUfUmGfGmAmCmUmUmG*mA*mC
45	mU*mC*mUmGmGmUfGmAfAfCfCmUmCmCmAmAmAmAmU*mC*mA
46	VPmU*fG*mAmUmUfUmUmGmGmAmGmGmUfUmCfAmCmCmAmGmA*mG*mC
47	mC*mA*mGmGmUmGfGmAfAfGfUmAmAmAmAmUmCmUmG*mA*mA

48	VPmU*fU*mCmAmGfAmUmUmUmUmAmCmUfUmCfCmAmCmCmUmG*mG*mC
49	GCAGTCACCG CCACCCACCA GCTCCGGCAC CAACAGCAGC GCCGCTGCCA CCGCCCACCT TCTGCCGCCG CCACCACAGC CACCTTCTCC TCCTCCGCTG TCCTCTCCCG TCCTCGCCTC TGTCGACTAT CAGGTGAACT TTGAACCAGG ATGGCTGAGC CCCGCCAGGA GTTCGAAGTG ATGGAAGATC ACGCTGGGAC GTACGGGTTG GGGGACAGGA AAGATCAGGG GGGCTACACC ATGCACCAAG ACCAAGAGGG TGACACGGAC GCTGGCCTGA AAGAATCTCC CCTGCAGACC CCCCTGAGG ACGGATCTGA GGAACCGGGC TCTGAAACCT CTGATGCTAA GAGCACTCCA ACAGCGGAAG ATGTGACAGC ACCCTTAGTG GATGAGGGAG CTCCCGCAA GCAGGCTGCC GCGCAGCCCC ACACGGAGAT CCCAGAAGGA ACCACAGCTG AAGAAGCAGG CATTGGAGAC ACCCCCAGCC TGGAAGACGA AGCTGCTGGT CACGTGACCC AAGAGCCTGA AAGTGGTAAG GTGGTCCAGG AAGGCTTCCT CCGAGAGCCA GGCCCCCAG GTCTGAGCCA CCAGCTCATG TCCGGCATGC CTGGGGCTCC CCTCCTGCCT GAGGGCCCCA GAGAGGCCAC ACGCCAACCT TCGGGGACAG GACCTGAGGA CACAGAGGGC GGCCGCCACG CCCCTGAGCT GCTCAAGCAC CAGCTTCTAG GAGACCTGCA CCAGGAGGGG CCGCCGCTGA AGGGGGCAGG GGGCAAAGAG AGGCCGGGGA GCAAGGAGGA GGTGGATGAA GACCGCGACG TCGATGAGTC CTCCCCCAA GACTCCCCTC CCTCCAAGGC CTCCCCAGCC CAAGATGGGC GGCTCCCCA GACAGCCGCC AGAGAAGCCA CCAGCATCCC AGGCTTCCCA GCGGAGGGTG CCATCCCCCT CCCTGTGGAT TTCTCTCCA AAGTTTCCAC AGAGATCCCA GCCTCAGAGC CCGACGGGCC CAGTGTAGGG CGGGCCAAAG GGCAGGATGC CCCCCTGGAG TTCACGTTTC ACGTGGAAT CACACCCAAC GTGCAGAAGG AGCAGGCGCA CTCGAGGAG CATTGTGGAA GGGCTGCATT TCCAGGGGCC CCTGGAGAGG GGCCAGAGGC CCGGGGCCCC TCTTTGGGAG AGGACACAAA AGAGGCTGAC CTTCCAGAGC CCTCTGAAAA GCAGCCTGCT GTGCTCCGC GGGGGAAGCC CGTCAGCCGG GTCCCTCAAC TCAAAGCTCG CATGGTCAGT AAAAGCAAAG ACGGGACTGG AAGCGATGAC AAAAAAGCCA AGACATCCAC ACGTTCCTCT GCTAAAACCT TGAAAAATAG GCCTTGCTTT AGCCCCAAAC ACCCACTCC TGGTAGCTCA GACCTCTGA TCCAACCCTC CAGCCCTGCT GTGTGCCCAG AGCCACCTTC CTCTCCTAAA TACGTCTCTT CTGTCACTTC CCGAACTGGC AGTTCTGGAG CAAAGGAGAT GAAACTCAAG GGGGCTGATG GTAAAACGAA GATCGCCACA CCGCGGGGAG CAGCCCCTCC AGGCCAGAAG GGCCAGGCCA ACGCCACCAG GATTCCAGCA AAAACCCCGC CCGCTCCAAA GACACCACCC AGCTCTGCGA CTAAGCAAGT CCAGAGAAGA CCACCCCCTG CAGGGCCAG ATCTGAGAGA GGTGAACCTC CAAAATCAGG GGATCGCAGC GGCTACAGCA GCCCCGGCTC CCCAGGCACT CCCGGCAGCC GCTCCCGCAC CCCGTCCCTT CCAACCCAC CCACCCGGGA GCCCAAGAAG GTGGCAGTGG TCCGTACTCC ACCCAAGTCG CCGTCTTCCG CCAAGAGCCG CCTGCAGACA GCCCCGTGC CCATGCCAGA CCTGAAGAAT GTCAAGTCCA AGATCGGCTC CACTGAGAAC CTGAAGCACC AGCCGGGAGG CGGGAAGGTG CAGATAATTA ATAAGAAGCT GGATCTTAGC AACGTCCAGT CCAAGTGTGG CTCAAAGGAT AATATCAAAC ACGTCCCGGG AGGCGGCAGT GTGCAAATAG TCTACAAACC AGTTGACCTG AGCAAGGTGA CCTCCAAGTG TGGCTCATTA GGCAACATCC ATCATAAACC AGGAGGTGGC CAGGTGGAAG TAAAATCTGA GAAGCTTGAC TTCAAGGACA GAGTCCAGTC GAAGATTGGG TCCCTGGACA ATATCACCCA CGTCCCTGGC GGAGGAAATA AAAAGATTGA AACCCACAAG CTGACCTTCC GCGAGAACGC CAAAGCCAAG ACAGACCACG GGGCGGAGAT CGTGTACAAG TCGCCAGTGG TGTCTGGGGA CACGTCTCCA CGGCATCTCA GCAATGTCTC CTCCACCGGC AGCATCGACA TGGTAGACTC GCCCCAGCTC GCCACGCTAG CTGACGAGGT GTCTGCCTCC CTGGCCAAGC AGGGTTTGTG ATCAGGCCCC TGGGGCGGTC AATAATTGTG GAGAGGAGAG AATGAGAGAG TGTGGAAAAA AAAAGAATAA TGACCCGGCC CCCGCCCTCT GCCCCAGCT

GCTCCTCGCA	GTTTCGGTTAA	TTGGTTAATC	ACTTAACCTG	CTTTTGTAC	TCGGCTTTGG
CTCGGGACTT	CAAAATCAGT	GATGGGAGTA	AGAGCAAATT	TCATCTTTCC	AAATTGATGG
GTGGGCTAGT	AATAAAATAT	TTAAAAAATA	ACATTCAAAA	ACATGGCCAC	ATCCAACATT
TCCTCAGGCA	ATTCTTTTTG	ATTCTTTTTT	CTTCCCCCTC	CATGTAGAAG	AGGGAGAAGG
AGAGGCTCTG	AAAGCTGCTT	CTGGGGGATT	TCAAGGGACT	GGGGGTGCCA	ACCACCTCTG
GCCCTGTTGT	GGGGGTGTCA	CAGAGGCAGT	GGCAGCAACA	AAGGATTTGA	AACTTGGTGT
GTTTCGTGGAG	CCACAGGCAG	ACGATGTCAA	CCTTGTGTGA	GTGTGACGGG	GGTTGGGGTG
GGGCGGGAGG	CCACGGGGGA	GGCCGAGGCA	GGGGCTGGGC	AGAGGGGAGA	GGAAGCACAA
GAAGTGGGAG	TGGGAGAGGA	AGCCACGTGC	TGGAGAGTAG	ACATCCCCCT	CCTTGCCGCT
GGGAGAGCCA	AGGCCTATGC	CACCTGCAGC	GTCTGAGCGG	CCGCCTGTCC	TTGGTGGCCG
GGGGTGGGGG	CCTGCTGTGG	GTCAGTGTGC	CACCCTCTGC	AGGGCAGCCT	GTGGGAGAAG
GGACAGCGGG	TAAAAAGAGA	AGGCAAGCTG	GCAGGAGGGT	GGCACTTCGT	GGATGACCTC
CTTAGAAAAG	ACTGACCTTG	ATGTCTTGAG	AGCGCTGGCC	TCTTCCTCCC	TCCCTGCAGG
GTAGGGGGCC	TGAGTTGAGG	GGCTTCCCTC	TGCTCCACAG	AAACCCTGTT	TTATTGAGTT
CTGAAGGTTG	GAAGTGTGTC	CATGATTTTG	GCCACTTTGC	AGACCTGGGA	CTTTAGGGCT
AACCAGTTCT	CTTTGTAAGG	ACTTGTGCCT	CTTGGGAGAC	GTCCACCCGT	TTCCAAGCCT
GGGCCACTGG	CATCTCTGGA	GTGTGTGGGG	GTCTGGGAGG	CAGGTCCCGA	GCCCCCTGTC
CTTCCCACGG	CCACTGCAGT	CACCCCGTCT	GCGCCGCTGT	GCTGTTGTCT	GCCGTGAGAG
CCCAATCACT	GCCTATACCC	CTCATCACAC	GTCACAATGT	CCCGAATTCC	CAGCCTCACC
ACCCCTTCTC	AGTAATGACC	CTGGTTGGTT	GCAGGAGGTA	CCTACTCCAT	ACTGAGGGTG
AAATTAAGGG	AAGGCAAAGT	CCAGGCACAA	GAGTGGGACC	CCAGCCTCTC	ACTCTCAGTT
CCACTCATCC	AACTGGGACC	CTCACCACGA	ATCTCATGAT	CTGATTCGGT	TCCCTGTCTC
CTCCTCCCGT	CACAGATGTG	AGCCAGGGCA	CTGCTCAGCT	GTGACCCTAG	GTGTTTCTGC
CTTGTTGACA	TGGAGAGAGC	CCTTTCCCCT	GAGAAGGCCT	GGCCCCCTCC	TGTGCTGAGC
CCACAGCAGC	AGGCTGGGTG	TCTTGGTTGT	CAGTGGTGGC	ACCAGGATGG	AAGGGCAAGG
CACCCAGGGC	AGGCCACAG	TCCCCTGTGC	CCCCACTTGC	ACCCTAGCTT	GTAGCTGCCA
ACCTCCCAGA	CAGCCCAGCC	CGCTGCTCAG	CTCCACATGC	ATAGTATCAG	CCCTCCACAC
CCGACAAAGG	GGAACACACC	CCCTTGGAAG	TGGTTCTTTT	CCCCCAGTCC	CAGCTGGAAG
CCATGCTGTC	TGTTCTGCTG	GAGCAGCTGA	ACATATACAT	AGATGTTGCC	CTGCCCTCCC
CATCTGCACC	CTGTTGAGTT	GTAGTTGGAT	TTGTCTGTTT	ATGCTTGGAT	TCACCAGAGT
GACTATGATA	GTGAAAAGAA	AAAAAAAAAA	AAAAAAGGAC	GCATGTATCT	TGAAATGCTT
GTAAAGAGGT	TTCTAACCCA	CCCTCACGAG	GTGTCTCTCA	CCCCCACACT	GGGACTCGTG
TGGCCTGTGT	GGTGCCACCC	TGCTGGGGCC	TCCCAAGTTT	TGAAAGGCTT	TCCTCAGCAC
CTGGGACCCA	ACAGAGACCA	GCTTCTAGCA	GCTAAGGAGG	CCGTTACAGT	GTGACGAAGG
CCTGAAGCAC	AGGATTAGGA	CTGAAGCGAT	GATGTCCCCT	TCCCTACTTC	CCCTTGGGGC
TCCCTGTGTC	AGGGCACAGA	CTAGGTCTTG	TGGCTGGTCT	GGCTTGCGGC	GCGAGGATGG
TTCTCTCTGG	TCATAGCCCG	AAGTCTCATG	GCAGTCCCAA	AGGAGGCTTA	CAACTCCTGC
ATCACAAGAA	AAAGGAAGCC	ACTGCCAGCT	GGGGGGATCT	GCAGCTCCCA	GAAGCTCCGT
GAGCCTCAGC	CACCCCTCAG	ACTGGGTTC	TCTCCAAGCT	CGCCCTCTGG	AGGGGCAGCG
CAGCCTCCCA	CCAAGGGCCC	TGCGACCACA	GCAGGGATTG	GGATGAATTG	CCTGTCCTGG
ATCTGCTCTA	GAGGCCCAAG	CTGCCTGCCT	GAGGAAGGAT	GACTTGACAA	GTGAGGAGAC
ACTGTTCCCA	AAGCCTTGAC	CAGAGCACCT	CAGCCCGCTG	ACCTTGACAA	AACTCCATCT
GCTGCCATGA	GAAAAGGGAA	GCCGCCTTTG	CAAAACATTG	CTGCCTAAAG	AAACTCAGCA
GCCTCAGGCC	CAATTCTGCC	ACTTCTGGTT	TGGGTACAGT	TAAAGGCAAC	CCTGAGGGAC
TTGGCAGTAG	AAATCCAGGG	CCTCCCCTGG	GGCTGGCAGC	TTCGTGTGCA	GCTAGAGCTT

	TACCTGAAAG GAAGTCTCTG GGCCAGAAC TCTCCACCAA GAGCCTCCCT GCCGTTGCTGCT GAGTCCCAGC AATTCTCCTA AGTTGAAGGG ATCTGAGAAG GAGAAGGAAA TGTGGGGTAG ATTTGGTGGT GGTAGAGAT ATGCCCCCCT CATTACTGCC AACAGTTTCG GCTGCATTTC TTCACGCACC TCGGTTCTC TTCCTGAAGT TCTTGTGCC TGCTCTTCAG CACCATGGGC CTTCTTATAC GGAAGGCTCT GGGATCTCCC CCTTGTGGGG CAGGCTCTTG GGGCCAGCCT AAGATCATGG TTTAGGGTGA TCAGTGCTGG CAGATAAATT GAAAAGGCAC GCTGGCTTGT GATCTTAAAT GAGGACAATC CCCCCAGGGC TGGGCACTCC TCCCCTCCCC TCACTTCTCC CACCTGCAGA GCCAGTGTC TTGGGTGGGC TAGATAGGAT ATACTGTATG CCGGCTCCTT CAAGCTGCTG ACTCACTTTA TCAATAGTTC CATTTAAATT GACTTCAGTG GTGAGACTGT ATCCTGTTTG CTATTGCTTG TTGTGCTATG GGGGGAGGGG GGAGGAATGT GTAAGATAGT TAACATGGGC AAAGGGAGAT CTTGGGGTGC AGCACTTAAA CTGCCTCGTA ACCCTTTTCA TGATTTCAAC CACATTTGCT AGAGGGAGGG AGCAGCCACG GAGTTAGAGG CCCTTGGGGT TTCTCTTTTC CACTGACAGG CTTTCCCAGG CAGCTGGCTA GTTCATTCCC TCCCCAGCCA GGTGCAGGCG TAGGAATATG GACATCTGGT TGCTTTGGCC TGCTGCCCTC TTTCAGGGGT CCTAAGCCCA CAATCATGCC TCCCTAAGAC CTTGGCATCC TTCCCTCTAA GCCGTTGGCA CCTCTGTGCC ACCTCTCACA CTGGCTCCAG ACACACAGCC TGTGCTTTTG GAGCTGAGAT CACTCGCTTC ACCCTCCTCA TCTTTGTTCT CCAAGTAAAG CCACGAGGTC GGGGCGAGGG CAGAGGTGAT CACCTGCGTG TCCCATCTAC AGACCTGCAG CTCATAAAA CTTCGTATTT CTCTTCAGCT TTGAAAAGGG TTACCCTGGG CACTGGCCTA GAGCCTCACC TCCTAATAGA CTTAGCCCCA TGAGTTTGCC ATGTTGAGCA GGACTATTC TGGCACTTGC AAGTCCCATG ATTTCTTCGG TAATTCTGAG GGTGGGGGGA GGGACATGAA ATCATCTTAG CTTAGCTTTC TGTCTGTGAA TGTCTATATA GTGTATTGTG TGTTTTAACA AATGATTTAC ACTGACTGTT GCTGTAAAAG TGAATTTGGA AATAAAGTTA TTACTCTGAT TAAA
50	MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGDTD AGLKESPLQT PTEDGSEEPG SETSDAKSTP TAEDVTAPLV DEGAPGQAA AQPHEIPEG TTAEAEAGIGD TPSLEDEAAG HVTQEPESGK VVQEGFLREP GPPGLSHQLM SGMPGAPLLP EGPREATRQP SGTGPEDTEG GRHAPELLKH QLLGDLHQEG PPLKGAGGKE RPGSKEEVDE DRDVDESSPQ DSPPSKASPA QDGRPPQTAA REATSIPGFP AEGAIPLPVD FLSKVSTEIP ASEPDGPSVG RAKGQDAPLE FTFHVEITPN VQKEQAHSEE HLGRAAFPGA PGEGPEARP SLGEDTKEAD LPEPSEKQPA AAPRGKPVSR VPQLKARMVS KSKDGTGSDD KKAKTSTRSS AKTLKNRPCL SPKHPTPGSS DPLIQPSSPA VCPEPPSSPK YVSSVTSRTG SSGAKEMKLK GADGKTKIAT PRGAAPPQK GQANATRIPA KTPPAPKTPP SSATKQVQRR PPPAGPRSER GEPPKSGDRS GYSSPGSPGT PGSRSRTPSL PTPPTREPCK VAVVRTPPKS PSSAKSRLQT APVMPDLKN VKSKIGSTEN LKHQPGGGKV QIINKKLDLS NVQSKCGSKD NIKHVPGGGS VQIVYKPVDL SKVTSKCGSL GNIHHKPGGG QVEVKSEKLD FKDRVQSKIG SLDNITHVPG GGNKKIETHK LTFRENAKAK TDHGAEIVYK SPVVSGDTSR RHLSNVSSSTG SIDMVDSPQL ATLADEVSSAS LAKQGL
51	GCAGTCACCG CCACCCACCA GCTCCGGCAC CAACAGCAGC GCCGCTGCCA CCGCCCACCT TCTGCCGCCG CCACCACAGC CACCTTCTCC TCCTCCGCTG TCCTCTCCCG TCCTCGCCTC TGTCGACTAT CAGGTGAAGT TTGAACCAGG ATGGCTGAGC CCCGCCAGGA GTTCGAAGTG ATGGAAGATC ACGCTGGGAC GTACGGGTTG GGGGACAGGA AAGATCAGGG GGGCTACACC ATGCACCAAG ACCAAGAGGG TGACACGGAC GCTGGCCTGA AAGAATCTCC CCTGCAGACC CCCACTGAGG ACGGATCTGA GGAACCGGGC TCTGAAACCT CTGATGCTAA GAGCACTCCA

ACAGCGGAAG	CTGAAGAAGC	AGGCATTGGA	GACACCCCCA	GCCTGGAAGA	CGAAGCTGCT
GGTCACGTGA	CCCAAGCTCG	CATGGTCAGT	AAAAGCAAAG	ACGGGACTGG	AAGCGATGAC
AAAAAAGCCA	AGGGGGCTGA	TGGTAAAACG	AAGATCGCCA	CACCGCGGGG	AGCAGCCCCT
CCAGGCCAGA	AGGGCCAGGC	CAACGCCACC	AGGATTCCAG	CAAAAACCCC	GCCCCGCTCCA
AAGACACCAC	CCAGCTCTGG	TGAACCTCCA	AAATCAGGGG	ATCGCAGCGG	CTACAGCAGC
CCCGGCTCCC	CAGGCACTCC	CGGCAGCCGC	TCCCGCACCC	CGTCCCTTCC	AACCCACCCC
ACCCGGGAGC	CCAAGAAGGT	GGCAGTGGTC	CGTACTCCAC	CCAAGTCGCC	GTCTTCCGCC
AAGAGCCGCC	TGCAGACAGC	CCCCGTGCCC	ATGCCAGACC	TGAAGAATGT	CAAGTCCAAG
ATCGGCTCCA	CTGAGAACCT	GAAGCACCAG	CCGGGAGGCG	GGAAGGTGCA	GATAATTAAT
AAGAAGCTGG	ATCTTAGCAA	CGTCCAGTCC	AAGTGTGGCT	CAAAGGATAA	TATCAAACAC
GTCCCGGGAG	GCGGCAGTGT	GCAAATAGTC	TACAAACCAG	TTGACCTGAG	CAAGGTGACC
TCCAAGTGTG	GCTCATTAGG	CAACATCCAT	CATAAACCAG	GAGGTGGCCA	GGTGAAGTA
AAATCTGAGA	AGCTTGACTT	CAAGGACAGA	GTCCAGTCGA	AGATTGGGTC	CCTGGACAAT
ATCACCCACG	TCCCTGGCGG	AGGAAATAAA	AAGATTGAAA	CCCACAAGCT	GACCTTCCGC
GAGAACGCCA	AAGCCAAGAC	AGACCACGGG	GCGGAGATCG	TGTACAAGTC	GCCAGTGGTG
TCTGGGGACA	CGTCTCCACG	GCATCTCAGC	AATGTCTCCT	CCACCGGCAG	CATCGACATG
GTAGACTCGC	CCCAGCTCGC	CACGCTAGCT	GACGAGGTGT	CTGCCTCCCT	GGCCAAGCAG
GGTTTGTGAT	CAGGCCCCCTG	GGGCGGTCAA	TAATTGTGGA	GAGGAGAGAA	TGAGAGAGTG
TGGAAAAAAA	AAGAATAATG	ACCCGGCCCC	CGCCCTCTGC	CCCCAGCTGC	TCCTCGCAGT
TCGGTTAATT	GGTTAATCAC	TTAACCTGCT	TTTGTCACTC	GGCTTTGGCT	CGGGACTTCA
AAATCAGTGA	TGGGAGTAAG	AGCAAATTTT	ATCTTTCCAA	ATTGATGGGT	GGGCTAGTAA
TAAAAATATTT	AAAAAAAAC	ATTCAAAAAC	ATGGCCACAT	CCAACATTTT	CTCAGGCAAT
TCCTTTTGTGAT	TCTTTTTTCT	TCCCCCTCCA	TGTAGAAGAG	GGAGAAGGAG	AGGCTCTGAA
AGCTGCTTCT	GGGGGATTTT	AAGGGACTGG	GGGTGCCAAC	CACCTCTGGC	CCTGTTGTGG
GGGTGTCAACA	GAGGCAGTGG	CAGCAACAAA	GGATTTGAAA	CTTGGTGTGT	TCGTGGAGCC
ACAGGCAGAC	GATGTCAACC	TTGTGTGAGT	GTGACGGGGG	TTGGGGTGGG	GCGGGAGGCC
ACGGGGGAGG	CCGAGGCAGG	GGCTGGGCAG	AGGGGAGAGG	AAGCACAAGA	AGTGGGAGTG
GGAGAGGAAG	CCACGTGCTG	GAGAGTAGAC	ATCCCCCTCC	TTGCCGCTGG	GAGAGCCAAG
GCCTATGCCA	CCTGCAGCGT	CTGAGCGGCC	GCCTGTCCTT	GGTGCCCGGG	GGTGGGGGCC
TGCTGTGGGT	CAGTGTGCCA	CCCTCTGCAG	GGCAGCCTGT	GGGAGAAGGG	ACAGCGGGTA
AAAAGAGAAG	GCAAGCTGGC	AGGAGGGTGG	CACTTCGTGG	ATGACCTCCT	TAGAAAAGAC
TGACCTTGAT	GTCTTGAGAG	CGCTGGCCTC	TTCTCCCTC	CCTGCAGGGT	AGGGGGCCTG
AGTTGAGGGG	CTTCCCTCTG	CTCCACAGAA	ACCCTGTTTT	ATTGAGTTCT	GAAGGTTGGA
ACTGCTGCCA	TGATTTTGGC	CACTTTGCAG	ACCTGGGACT	TTAGGGCTAA	CCAGTTCTCT
TTGTAAGGAC	TTGTGCCTCT	TGGGAGACGT	CCACCCGTTT	CCAAGCCTGG	GCCACTGGCA
TCTCTGGAGT	GTGTGGGGGT	CTGGGAGGCA	GGTCCCGAGC	CCCCTGTCTT	TCCCACGGCC
ACTGCAGTCA	CCCCGTCTGC	GCCGCTGTGC	TGTTGTCTGC	CGTGAGAGCC	CAATCACTGC
CTATACCCCT	CATCACACGT	CACAATGTCC	CGAATTCCCA	GCCTCACCAC	CCCTTCTCAG
TAATGACCCT	GGTTGGTTGC	AGGAGGTACC	TACTCCATAC	TGAGGGTGAA	ATTAAGGGAA
GGCAAAGTCC	AGGCACAAGA	GTGGGACCCC	AGCCTCTCAC	TCTCAGTTCC	ACTCATCCAA
CTGGGACCCCT	CACCACGAAT	CTCATGATCT	GATTCGGTTC	CCTGTCTCCT	CCTCCCGTCA
CAGATGTGAG	CCAGGGCACT	GCTCAGCTGT	GACCCTAGGT	GTTTCTGCCT	TGTTGACATG
GAGAGAGCCC	TTTCCCCTGA	GAAGGCCTGG	CCCCTTCCTG	TGCTGAGCCC	ACAGCAGCAG
GCTGGGTGTC	TTGGTTGTCA	GTGGTGGCAC	CAGGATGGAA	GGGCAAGGCA	CCCAGGGCAG
GCCCACAGTC	CCGCTGTCCC	CCACTTGCAC	CCTAGCTTGT	AGTGCCCAAC	CTCCAGACA

	GCCCAGCCCG CTGCTCAGCT CCACATGCAT AGTATCAGCC CTCCACACCC GACAAAGGGG AACACACCCC CTTGGAAATG GTTCTTTTCC CCCAGTCCCA GCTGGAAGCC ATGCTGTCTG TTCTGCTGGA GCAGCTGAAC ATATACATAG ATGTTGCCCT GCCCTCCCCA TCTGCACCCT GTTGAGTTGT AGTTGGATTT GTCTGTTTAT GCTTGGATTC ACCAGAGTGA CTATGATAGT GAAAAGAAAA AAAAAAAAAA AAAAGGACGC ATGTATCTTG AAATGCTTGT AAAGAGGTTT CTAACCCACC CTCACGAGGT GTCTCTCACC CCCACACTGG GACTCGTGTG GCCTGTGTGG TGCCACCCTG CTGGGGCCTC CCAAGTTTTG AAAGGCTTTC CTCAGCACCT GGGACCCAAC AGAGACCAGC TTCTAGCAGC TAAGGAGGCC GTTCAGCTGT GACGAAGGCC TGAAGCACAG GATTAGGACT GAAGCGATGA TGTCCCCTTC CCTACTTCCC CTTGGGGCTC CCTGTGTCTG GGCACAGACT AGGTCTTGTG GCTGGTCTGG CTTGCGGCGC GAGGATGGTT CTCTCTGGTC ATAGCCCGAA GTCTCATGGC AGTCCCAAAG GAGGCTTACA ACTCCTGCAT CACAAGAAAA AGGAAGCCAC TGCCAGCTGG GGGGATCTGC AGCTCCCAGA AGCTCCGTGA GCCTCAGCCA CCCCTCAGAC TGGGTTCCCTC TCCAAGCTCG CCCTCTGGAG GGGCAGCGCA GCCTCCCACC AAGGGCCCTG CGACCACAGC AGGGATTGGG ATGAATTGCC TGTCTGGAT CTGCTCTAGA GGCCCAAGCT GCCTGCCTGA GGAAGGATGA CTTGACAAGT CAGGAGACAC TGTTCCCAAA GCCTTGACCA GAGCACCTCA GCCCCTGAC CTTGCACAAA CTCCATCTGC TGCCATGAGA AAAGGGAAGC CGCCTTTGCA AAACATTGCT GCCTAAAGAA ACTCAGCAGC CTCAGGCCCA ATTCTGCCAC TTCTGGTTTG GGTACAGTTA AAGGCAACCC TGAGGGACTT GGCAGTAGAA ATCCAGGGCC TCCCCTGGGG CTGGCAGCTT CGTGTGCAGC TAGAGCTTTA CCTGAAAGGA AGTCTCTGGG CCCAGAACTC TCCACCAAGA GCCTCCCTGC CGTTCGCTGA GTCCAGCAA TTCTCCTAAG TTGAAGGGAT CTGAGAAGGA GAAGGAAATG TGGGGTAGAT TTGGTGGTGG TTAGAGATAT GCCCCCTCA TTAAGTCCAA CAGTTTCGGC TGCATTTCTT CACGCACCTC GGTTCTCTTT CCTGAAGTTC TTGTGCCCTG CTCTTCAGCA CCATGGGCCT TCTTATACGG AAGGCTCTGG GATCTCCCCC TTGTGGGGCA GGCTCTTGGG GCCAGCCTAA GATCATGGTT TAGGGTGATC AGTGCTGGCA GATAAATTGA AAAGGCACGC TGGCTTGTGA TCTTAAATGA GGACAATCCC CCCAGGGCTG GGCACCTCTC CCCTCCCCTC ACTTCTCCCA CCTGCAGAGC CAGTGTCTTT GGGTGGGCTA GATAGGATAT ACTGTATGCC GGCTCCTTCA AGCTGCTGAC TCACTTTATC AATAGTTCCA TTTAAATTGA CTTAGTGGT GAGACTGTAT CCTGTTTGCT ATTGCTTGTT GTGCTATGGG GGGAGGGGGG AGGAATGTGT AAGATAGTTA ACATGGGCAA AGGGAGATCT TGGGGTGCAG CACTTAAACT GCCTCGTAAC CCTTTTCATG ATTTCAACCA CATTTGCTAG AGGGAGGGAG CAGCCACGGA GTTAGAGGCC CTTGGGGTTT CTCTTTTCCA CTGACAGGCT TTCCCAGGCA GCTGGCTAGT TCATTCCCTC CCCAGCCAGG TGCAGGCGTA GGAATATGGA CATCTGGTTG CTTTGGCCTG CTGCCCTCTT TCAGGGGTCC TAAGCCACA ATCATGCCTC CCTAAGACCT TGGCATCCTT CCCTCTAAGC CGTTGGCACC TCTGTGCCAC CTCTCACACT GGCTCCAGAC ACACAGCCTG TGCTTTTGGG GCTGAGATCA CTCGCTTCAC CCTCCTCATC TTTGTTCTCC AAGTAAAGCC ACGAGGTCGG GGCGAGGGCA GAGGTGATCA CCTGCGTGTC CCATCTACAG ACCTGCAGCT TCATAAACT TCTGATTCTT CTTCAGCTTT GAAAAGGGTT ACCCTGGGCA CTGGCCTAGA GCCTCACCTC CTAATAGACT TAGCCCCATG AGTTTGCCAT GTTGAGCAGG ACTATTTCTG GCACTTGCAA GTCCCATGAT TTCTTCGGTA ATTCTGAGGG TGGGGGGAGG GACATGAAAT CATCTTAGCT TAGCTTTCTG TCTGTGAATG TCTATATAGT GTATTGTGTG TTTTAACAAA TGATTTACAC TGACTGTTGC TGTAAGAGTG AATTTGAAAA TAAAGTTATT ACTCTGATTA AA
52	MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGDTD AGLKESPLQT PTEDGSEEPG

	SETSDAKSTP	TAEAEAEAGIG	DTPSLEDEAA	GHVTQARMVS	KSKDGTGSDD	KKAKGADGKT
	KIATPRGAAP	PGQKGQANAT	RIPAKTPPAP	KTPPSSGEPP	KSGDRSGYSS	PGSPGTPGSR
	SRTPSLPTPP	TREPKKVAVV	RTPPKSPSSA	KSRLQTAPVP	MPDLKNVSKS	IGSTENLKHQ
	PGGGKVQIIN	KKLDLSNVQS	KCGSKDNIKH	VPGGGSVQIV	YKPVDLSKVT	SKCGSLGNIH
	HKPGGGQVEV	KSEKLDFKDR	VQSKIGSLDN	ITHVPGGGNK	KIETHKLTFR	ENAKAKTDHG
	AEIVYKSPVV	SGDTSPRHLS	NVSSTGSIDM	VDSPQLATLA	DEVSASLAKQ	GL
53	GCAGTCACCG	CCACCCACCA	GCTCCGGCAC	CAACAGCAGC	GCCGCTGCCA	CCGCCCACCT
	TCTGCCGCCG	CCACCACAGC	CACCTTCTCC	TCCTCCGCTG	TCCTCTCCCG	TCCTCGCCTC
	TGTGCACTAT	CAGGTGAAC	TTGAACCAGG	ATGGCTGAGC	CCCGCCAGGA	GTTCAAGTG
	ATGGAAGATC	ACGCTGGGAC	GTACGGGTTG	GGGGACAGGA	AAGATCAGGG	GGGCTACACC
	ATGCACCAAG	ACCAAGAGGG	TGACACGGAC	GCTGGCCTGA	AAGCTGAAGA	AGCAGGCATT
	GGAGACACCC	CCAGCCTGGA	AGACGAAGCT	GCTGGTCACG	TGACCAAGC	TCGCATGGTC
	AGTAAAAGCA	AAGACGGGAC	TGGAAGCGAT	GACAAAAAAG	CCAAGGGGGC	TGATGGTAAA
	ACGAAGATCG	CCACACCGCG	GGGAGCAGCC	CCTCCAGGCC	AGAAGGGCCA	GGCCAACGCC
	ACCAGGATTC	CAGCAAAAAC	CCCGCCCGCT	CCAAAGACAC	CACCCAGCTC	TGGTGAACCT
	CCAAAATCAG	GGGATCGCAG	CGGCTACAGC	AGCCCCGGCT	CCCCAGGCAC	TCCCGGCAGC
	CGCTCCCGCA	CCCCGTCCCT	TCCAACCCCA	CCCACCCGGG	AGCCCAAGAA	GGTGGCAGTG
	GTCCGTACTC	CACCCAAGTC	GCCGTCTTCC	GCCAAGAGCC	GCCTGCAGAC	AGCCCCCGTG
	CCCATGCCAG	ACCTGAAGAA	TGTCAAGTCC	AAGATCGGCT	CCACTGAGAA	CCTGAAGCAC
	CAGCCGGGAG	GCGGGAAGGT	GCAAATAGTC	TACAAACCAG	TTGACCTGAG	CAAGGTGACC
	TCCAAGTGTG	GCTCATTAGG	CAACATCCAT	CATAAACCAG	GAGGTGGCCA	GGTGGAAGTA
	AAATCTGAGA	AGCTTGACTT	CAAGGACAGA	GTCCAGTCGA	AGATTGGGTC	CCTGGACAAT
	ATCACCCACG	TCCCTGGCGG	AGGAAATAAA	AAGATTGAAA	CCCACAAGCT	GACCTTCCGC
	GAGAACGCCA	AAGCCAAGAC	AGACCACGGG	GCGGAGATCG	TGTACAAGTC	GCCAGTGGTG
	TCTGGGGACA	CGTCTCCACG	GCATCTCAGC	AATGTCTCCT	CCACCGGCAG	CATCGACATG
	GTAGACTCGC	CCCAGCTCGC	CACGCTAGCT	GACGAGGTGT	CTGCCTCCCT	GGCCAAGCAG
	GGTTTGTGAT	CAGGCCCCCTG	GGGCGGTCAA	TAATTGTGGA	GAGGAGAGAA	TGAGAGAGTG
	TGGAAAAAAA	AAGAATAATG	ACCCGGCCCC	CGCCCTCTGC	CCCCAGCTGC	TCCTCGCAGT
	TCGGTTAATT	GGTTAATCAC	TTAACCTGCT	TTTGTCACTC	GGCTTTGGCT	CGGGACTTCA
	AAATCAGTGA	TGGGAGTAAG	AGCAAATTTT	ATCTTTCCAA	ATTGATGGGT	GGGCTAGTAA
	TAAAATATTT	AAAAAAAAAAC	ATTCAAAAAC	ATGGCCACAT	CCAACATTTT	CTCAGGCAAT
	TCCTTTTGAT	TCTTTTTTCT	TCCCCCTCCA	TGTAGAAGAG	GGAGAAGGAG	AGGCTCTGAA
	AGCTGCTTCT	GGGGGATTTT	AAGGGACTGG	GGGTGCCAAC	CACCTCTGGC	CCTGTTGTGG
	GGGTGTCACA	GAGGCAGTGG	CAGCAACAAA	GGATTTGAAA	CTTGGTGTGT	TCGTGGAGCC
	ACAGGCAGAC	GATGTCAACC	TTGTGTGAGT	GTGACGGGGG	TTGGGGTGGG	GCGGGAGGCC
	ACGGGGGAGG	CCGAGGCAGG	GGCTGGGCAG	AGGGGAGAGG	AAGACAAGA	AGTGGGAGTG
	GGAGAGGAAG	CCACGTGCTG	GAGAGTAGAC	ATCCCCCTCC	TTGCCGCTGG	GAGAGCCAAG
	GCCTATGCCA	CCTGCAGCGT	CTGAGCGGCC	GCCTGTCTTT	GGTGGCCGGG	GGTGGGGGCC
	TGCTGTGGGT	CAGTGTGCCA	CCCTCTGCAG	GGCAGCCTGT	GGGAGAAGGG	ACAGCGGGTA
	AAAAGAGAAG	GCAAGCTGGC	AGGAGGGTGG	CACTTCGTGG	ATGACCTCCT	TAGAAAAGAC
	TGACCTTGAT	GTCTTGAGAG	CGCTGGCCTC	TTCTCCCTC	CCTGCAGGGT	AGGGGGCCTG
	AGTTGAGGGG	CTTCCCTCTG	CTCCACAGAA	ACCCTGTTTT	ATTGAGTTCT	GAAGGTTGGA
	ACTGCTGCCA	TGATTTTGGC	CACTTTGCAG	ACCTGGGACT	TTAGGGCTAA	CCAGTTCTCT

TTGTAAGGAC	TTGTGCCTCT	TGGGAGACGT	CCACCCGTTT	CCAAGCCTGG	GCCACTGGCA
TCTCTGGAGT	GTGTGGGGGT	CTGGGAGGCA	GGTCCCAGAG	CCCCTGTCTT	TCCCACGGCC
ACTGCAGTCA	CCCCGTCTGC	GCCGCTGTGC	TGTTGTCTGC	CGTGAGAGCC	CAATCACTGC
CTATACCCCT	CATCACACGT	CACAATGTCC	CGAATTCCCA	GCCTCACCAC	CCCTTCTCAG
TAATGACCCT	GGTTGGTTGC	AGGAGGTACC	TACTCCATAC	TGAGGGTGAA	ATTAAGGGAA
GGCAAAGTCC	AGGCACAAGA	GTGGGACCCC	AGCCTCTCAC	TCTCAGTTCC	ACTCATCCAA
CTGGGACCCCT	CACCACGAAT	CTCATGATCT	GATTTCGGTT	CCTGTCTCCT	CCTCCCGTCA
CAGATGTGAG	CCAGGGCACT	GCTCAGCTGT	GACCCTAGGT	GTTTCTGCCT	TGTTGACATG
GAGAGAGCCC	TTTCCCCTGA	GAAGGCCTGG	CCCCTTCCTG	TGCTGAGCCC	ACAGCAGCAG
GCTGGGTGTC	TTGGTTGTCA	GTGGTGGCAC	CAGGATGGAA	GGGCAAGGCA	CCCAGGGCAG
GCCCCACAGTC	CCGCTGTCCC	CCACTTGCAC	CCTAGCTTGT	AGCTGCCAAC	CTCCCAGACA
GCCCAGCCCCG	CTGCTCAGCT	CCACATGCAT	AGTATCAGCC	CTCCACACCC	GACAAAGGGG
AACACACCCCC	CTTGGAATG	GTTCTTTTCC	CCCAGTCCCA	GCTGGAAGCC	ATGCTGTCTG
TTCTGTCTGGA	GCAGCTGAAC	ATATACATAG	ATGTTGCCCT	GCCCTCCCCA	TCTGCACCCT
GTTGAGTTGT	AGTTGGATTT	GTCTGTTTAT	GCTTGGATTG	ACCAGAGTGA	CTATGATAGT
GAAAAAGAAAA	AAAAAAAAAA	AAAAGGACGC	ATGTATCTTG	AAATGCTTGT	AAAGAGGTTT
CTAACCACACC	CTCACGAGGT	GTCTCTCACC	CCCACACTGG	GACTCGTGTG	GCCTGTGTGG
TGCCACCCTG	CTGGGGCCTC	CCAAGTTTTG	AAAGGCTTTC	CTCAGCACCT	GGGACCCAAC
AGAGACCAGC	TTCTAGCAGC	TAAGGAGGCC	GTTCAGCTGT	GACGAAGGCC	TGAAGCACAG
GATTAGGACT	GAAGCGATGA	TGTCCCCTTC	CCTACTTCCC	CTTGGGGCTC	CCTGTGTCTG
GGCACAGACT	AGGTCTTGTG	GCTGGTCTGG	CTTGCGGCGC	GAGGATGGTT	CTCTCTGGTC
ATAGCCCGAA	GTCTCATGGC	AGTCCCAAAG	GAGGCTTACA	ACTCCTGCAT	CACAAGAAAA
AGGAAGCCAC	TGCCAGCTGG	GGGGATCTGC	AGCTCCCAGA	AGCTCCGTGA	GCCTCAGCCA
CCCCTCAGAC	TGGGTTCCCT	TCCAAGCTCG	CCCTCTGGAG	GGGCAGCGCA	GCCTCCCACC
AAGGGCCCTG	CGACCACAGC	AGGGATTGGG	ATGAATTGCC	TGTCCTGGAT	CTGCTCTAGA
GGCCCAAGCT	GCCTGCCTGA	GGAAGGATGA	CTTGACAAGT	CAGGAGACAC	TGTTCCCAAA
GCCTTGACCA	GAGCACCTCA	GCCCCTGAC	CTTGACAAAA	CTCCATCTGC	TGCCATGAGA
AAAGGGAAGC	CGCCTTTGCA	AAACATTGCT	GCCTAAAGAA	ACTCAGCAGC	CTCAGGCCCA
ATTCTGCCAC	TTCTGGTTTG	GGTACAGTTA	AAGGCAACCC	TGAGGGACTT	GGCAGTAGAA
ATCCAGGGCC	TCCCCTGGGG	CTGGCAGCTT	CGTGTGCAGC	TAGAGCTTTA	CCTGAAAGGA
AGTCTCTGGG	CCCAGAACTC	TCCACCAAGA	GCCTCCCTGC	CGTTCGCTGA	GTCCAGCAA
TTCTCCTAAG	TTGAAGGGAT	CTGAGAAGGA	GAAGGAAATG	TGGGGTAGAT	TTGGTGGTGG
TTAGAGATAT	GCCCCCTCA	TTACTGCCAA	CAGTTTCGGC	TGCATTTCTT	CACGCACCTC
GGTTCCTCTT	CCTGAAGTTC	TTGTGCCCTG	CTCTTCAGCA	CCATGGGCCT	TCTTATACGG
AAGGCTCTGG	GATCTCCCCC	TTGTGGGGCA	GGCTCTTGGG	GCCAGCCTAA	GATCATGGTT
TAGGGTGATC	AGTGCTGGCA	GATAAATTGA	AAAGGCACGC	TGGCTTGTGA	TCTTAAATGA
GGACAATCCC	CCCAGGGCTG	GGCACTCCTC	CCCTCCCCCT	ACTTCTCCCA	CCTGCAGAGC
CAGTGTCCTT	GGGTGGGCTA	GATAGGATAT	ACTGTATGCC	GGCTCCTTCA	AGCTGCTGAC
TCACCTTTATC	AATAGTTCCA	TTTAAATTGA	CTTCAGTGGT	GAGACTGTAT	CCTGTTTGCT
ATTGCTTGTT	GTGCTATGGG	GGGAGGGGGG	AGGAATGTGT	AAGATAGTTA	ACATGGGCAA
AGGGAGATCT	TGGGGTGCAG	CACCTAAACT	GCCTCGTAAC	CCTTTTCATG	ATTTCAACCA
CATTTGCTAG	AGGGAGGGAG	CAGCCACGGA	GTTAGAGGCC	CTTGGGGTTT	CTCTTTTCCA
CTGACAGGCT	TTCCCAGGCA	GCTGGCTAGT	TCATTCCCTC	CCCAGCCAGG	TGCAGGCGTA
GGAATATGGA	CATCTGGTTG	CTTTGGCCTG	CTGCCCTCTT	TCAGGGGTCC	TAAGCCCACA
ATCATGCCTC	CCTAAGACCT	TGGCATCCTT	CCCTCTAAGC	CGTTGGCACC	TCTGTGCCAC

	CTCTCACACT GGCTCCAGAC ACACAGCCTG TGCTTTTGGG GCTGAGATCA CTCGCTTCAC CCTCCTCATC TTTGTTCTCC AAGTAAAGCC ACGAGGTCGG GGCGAGGGCA GAGGTGATCA CCTGCGTGTC CCATCTACAG ACCTGCAGCT TCATAAACT TCTGATTTCT CTTAGCTTT GAAAAGGGTT ACCCTGGGCA CTGGCCTAGA GCCTCACCTC CTAATAGACT TAGCCCCATG AGTTTGCCAT GTTGAGCAGG ACTATTTCTG GCACTTGCAA GTCCCATGAT TTCTTCGGTA ATTCTGAGGG TGGGGGGAGG GACATGAAAT CATCTTAGCT TAGCTTTCTG TCTGTGAATG TCTATATAGT GTATTGTGTG TTTTAACAAA TGATTTACAC TGA CTGTTGC TGTA AAAAGTG AATTTGAAA TAAAGTTATT ACTCTGATTA AA
54	MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGDTD AGLKAEFAGI GDTPSLEDEA AGHVTQARMV SKSKDGTGSD DKKAKGADGK TKIATPRGAA PPGQKQANA TRIPAKTPPA PKTPSSGEP PKSGDRSGYS SPGSPGTPGS RSRTPSLPTP PTREPKKVAV VRTPPKSPSS AKSRLQTAPV PMPDLKNVKS KIGSTENLKH QPGGGKVQIV YKPVDLSKVT SKCGSLGNIH HKPGGGQVEV KSEKLDFKDR VQSKIGSLDN ITHVPGGGNK KIETHKLTFR ENAKAKTDHG AEIVYKSPVV SGGTSPRHLS NVSSTGSIDM VDSPQLATLA DEVSASLAKQ GL
55	GUGGAAGUA(n)AAUCUGAGAAA, en donde (n) indica una porción abásica.
56	GUGGAAGU(n)AAAUCUGAGAAA, en donde (n) indica una porción abásica.
57	CCAAGUGUGGCUCAUUAGGCA
58	UGCCUAAUGAGCCACACUUGGAG
59	CCAAGUGU(n)GCUCAUUAGGCA, en donde (n) indica una porción abásica.
60	UGCAAAUA(n)UCUACAAACCAA, en donde (n) indica una porción abásica.
61	UUGGUUUGUAGACUAUUUGCACC
62	UGCAAAUAGUCUACAAACCAA
63	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA
64	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA
65	VPmU*fU*mUmCfUmCmAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU
66	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfA(Ahd)mUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
67	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfA(n)fAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA
68	mG*mU*mGmGmAmAGmUfA(n)fAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA
69	mG*mU*mGmGmAmAmGmU(n)fAfAmA(Uhd)mCmUmGmAmGmA*mA*mA
70	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAfUmUmUmUfAmCfUmUfCmCfAmC*mC*mU
71	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmA(Uhd)mCfUmGmAmGmA*mA*mA
72	VPmU*fU*mUmCfUmCfAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU
73	VPmU*fU*fUmCmUmCfAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU
74	VPmU*fU*mUmCfUmCmAmGmAmUmUmUmUfAmCmUmUmCmCmAmC*mC*mU
75	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfA(Uhd)fUmCfUmGmAmGmA*mA*mA
76	(Ghd)*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
77	mG*(Uhd)*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA

78	mG*mU*(Ghd)mGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
79	mG*mU*mGmGmA(Ahd)mGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
80	mG*mU*mGmGmAmAmG(Uhd)fAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
81	mG*mU*mGmGmAmAmGmU(Ahd)fAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
82	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfA(Ahd)fAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
83	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmC(Uhd)mGmAmGmA*mA*mA
84	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmG(Ahd)*mA*mA
85	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*(Ahd)*mA
86	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*(Ahd)
87	mC*mC*mAmAmGmUmGmUfGfGfCmU(Chd)mAmUmUmAmGmG*mC*mA
88	VPmU*fG*mCmCfUmAmAfUmGmAmGmCmCfAmCfAmCmUmUmGmG*mA*mG
89	mC*mC*mAmAmGmUmGmU(n)fGfCmU(Chd)mAmUmUmAmGmG*mC*mA
90	mU*mG*mCmAmAmAmUmA(n)fUfCmU(Ahd)mCmAmAmAmCmC*mA*mA
91	VPmU*fU*mGmGfUmUmUfGmUmAmGmAmCfUmAfUmUmUmGmCmA*mC*mC
92	mU*mG*mCmAmAmAmUmAfGfUfCmU(Ahd)mCmAmAmAmCmC*mA*mA
93	mG*mU*mG(Ghd)mAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
94	mG*mU*mGmG(Ahd)mAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
95	mG*mU*mGmGmAmA(Ghd)mUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
96	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfA(Ahd)mAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
97	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmU(Chd)mUmGmAmGmA*mA*mA
98	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmU(Ghd)mAmGmA*mA*mA
99	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmG(Ahd)mGmA*mA*mA
100	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmA(Ghd)mA*mA*mA
101	mC*mC*mAmGmGmUmGmGfAfAfGmU(Ahd)mAmAmAmUmCmU*mG*mA
102	VPmU*fC*mAmGfAmUmUfUmAmCmUmUfCmCfAmCmCmUmGmG*mC*mC
103	mG*mG*mAmAmGmUmAmAfAfAfUmC(Uhd)mGmAmGmAmAmG*mC*mA
104	VPmU*fG*mCmUfUmCmUfCmAmGmAmUmUfUmUfAmCmUmUmCmC*mA*mC
105	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*
106	VPmU*fU*mUmCmUmCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU
107	VPmU*fU*mUfCmUfCfAmGfAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU
108	VPmU*fU*mUmCfUfCfAfGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmAmC*mC*mU
109	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfA(n)fAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*
110	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mG
111	mA*mA*fGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmA*mA*mA
112	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmU*mC*mC*mA*mC*mC*mU

113	mG*mU*mGmGmAmAfGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmAmAmAdTdT*
114	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmC*mA*mCdTdT
115	mG*mU*mGmGmAmAmGmUfAfAfAmAmUmCmUmGmAmGmAmA*mA*
116	VPmU*fU*mUmCmUfCmAmGmAmUmUmUmUfAmCfUmUmCmCmA*mC*mC*mU
117	GUGGAAGUAAAAUCUGAGAAATT
118	UUUCUCAGAUUUUACUCCACTT
119	GUGGAAGUAAAAUCUGAGAAG