

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que comprende una secuencia que es al menos 85 % complementaria a una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o SEQ ID NO: 5206-5208, una secuencia que tiene 90 % de identidad de esta, o a una porción de nucleobase contigua de 15 a 50 de esta, en donde al menos un (es decir, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido es un enlace no natural.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el oligonucleótido modificado comprende un espaciador.
3. Un compuesto que comprende un oligonucleótido modificado que comprende una secuencia que es al menos 85% complementaria a una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o SEQ ID NO: 5206-5208, una secuencia que tiene 90% de identidad de esta, o a una porción de nucleobase contigua de 15 a 50 de esta, en donde al menos un (es decir, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido es un enlace no natural.
4. Un oligonucleótido que comprende una secuencia que es al menos 85% complementaria a una porción de igual longitud de cualquiera de SEQ ID NO: 5057-5065 o SEQ ID NO: 5206-5208, una secuencia que tiene 90% de identidad de esta, o a una porción de nucleobase contigua de 15 a 50 de esta, en donde al menos un (es decir, uno o más) enlace nucleosídico del oligonucleótido es un enlace no natural.
5. El oligonucleótido de la reivindicación 4, que comprende además un espaciador.
6. Un oligonucleótido que comprende una secuencia que es al menos 85 98% complementaria a una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o SEQ ID NO: 5206-5208, una secuencia que tiene 90% de identidad de esta, o a una porción de nucleobase contigua de 15 a 50 de esta, en donde al menos un (es decir, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido es un enlace no natural, y además en donde el oligonucleótido comprende un espaciador.
7. El compuesto de las reivindicaciones 1-3 u oligonucleótido de las reivindicaciones 5-6, en donde el oligonucleótido comprende un segmento con como máximo 11 nucleósidos unidos.
8. El compuesto de las reivindicaciones 1-3 o 7, u oligonucleótidos de las reivindicaciones 5-7, en donde el oligonucleótido comprende un segmento con como máximo 10, 9 u 8 nucleósidos unidos.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 7-8 u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 44-8, en donde el oligonucleótido comprende un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 7-9 u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 5-9, en donde el oligonucleótido comprende un segmento con como máximo 6, 5, 4, 3 o 2 nucleósidos unidos.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 7-10 u oligonucleótido de cualquiera

de las reivindicaciones 5-10, en donde cada segmento del oligonucleótido comprende como máximo 7 nucleósidos unidos.

12. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 7-11, en donde el oligonucleótido comprende una secuencia que comparte al menos 85% de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5574 o cualquier secuencia en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

13. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 7-12, en donde el oligonucleótido comprende una secuencia que comparte al menos 90% de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5574 o cualquier secuencia en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

14. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 7-13, en donde el oligonucleótido comprende una secuencia que comparte al menos 95% de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5574 o cualquier secuencia en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

15. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 7-13, en donde el oligonucleótido comprende una secuencia que comparte 100% de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5574 o cualquier secuencia en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

16. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 7-13, en donde el oligonucleótido comprende un segmento con como máximo 11 nucleósidos unidos o como máximo 7 nucleósidos unidos, y en donde el oligonucleótido comprende una secuencia que comparte al menos 85% de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5574 o cualquier secuencia en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

17. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 16, en donde el oligonucleótido comprende un segmento con como máximo 6, 5, 4, 3 o 2 nucleósidos unidos, y en donde el oligonucleótido comprende una secuencia que comparte al menos 85% de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5574 o cualquier secuencia en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

18. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 16 o 17, en donde el oligonucleótido comprende un segmento con como máximo 6, 5, 4, 3 o 2 nucleósidos unidos, y en donde el

oligonucleótido comprende una secuencia que comparte al menos 90% de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5292.

5 19. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde el oligonucleótido tiene al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23, al menos 24 o al menos 25 unidades de oligonucleótido de longitud.

20. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 19, en donde el oligonucleótido tiene al menos 19 unidades de oligonucleótido de longitud.

10 21. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 5-20, en donde el espaciador es un grupo de reemplazo de nucleósido que comprende un sustituto sin azúcar que es incapaz de unirse a una base de nucleótido.

22. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 21, en donde el espaciador se ubica entre las posiciones 10 y 15 del oligonucleótido.

15 23. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 21, en donde el espaciador se ubica entre las posiciones 7 y 11 del oligonucleótido.

24. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 21 o 23, en donde el oligonucleótido comprende además un segundo espaciador, en donde el segundo espaciador se ubica entre las posiciones 14 y 22 del oligonucleótido.

20 25. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 24, en donde el espaciador y el segundo espaciador están separados por al menos 5 nucleobases, al menos 6 nucleobases o al menos 7 nucleobases en el oligonucleótido.

26. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 24 o 25, en donde el espaciador se ubica entre las posiciones 7 y 9 del oligonucleótido, y en donde el segundo espaciador se ubica entre las posiciones 15 y 18 del oligonucleótido.

25 27. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 24-26, en donde el espaciador se ubica en la posición 8 del oligonucleótido, y en donde el segundo espaciador se ubica en la posición 16 del oligonucleótido.

30 28. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 24-27, en donde el oligonucleótido comprende además un tercer espaciador, en donde el tercer espaciador se ubica entre las posiciones 21 y 24 del oligonucleótido.

29. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 21, en donde el espaciador se ubica entre las posiciones 2 y 5 del oligonucleótido.

35 30. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 29, en donde el oligonucleótido comprende además un segundo espaciador, en donde el segundo espaciador se ubica entre las posiciones 8 y 12 del oligonucleótido.

31. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 30, en donde el oligonucleótido comprende

además un tercer espaciador, en donde el tercer espaciador se ubica entre las posiciones 18 y 22 del oligonucleótido.

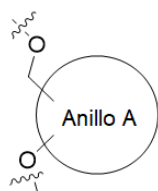
32. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 21, en donde el oligonucleótido comprende además un segundo espaciador y un tercer espaciador, en donde los tres espaciadores se ubican en posiciones en el oligonucleótido de modo que cada segmento del oligonucleótido tenga como máximo 7 nucleósidos unidos.

33. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 32, en donde al menos dos de los tres espaciadores son adyacentes a una nucleobase de guanina.

34. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 33, en donde cada uno de los al menos dos de los tres espaciadores precede inmediatamente a una nucleobase de guanina.

35. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador es un grupo de reemplazo de nucleósido que comprende un sustituto sin azúcar en donde el sustituto sin azúcar no contiene un resto cetona, aldehído, cetel, hemiacetal, acetal, hemiacetal, aminor o hemiamin y es incapaz de formar un enlace covalente con una base de nucleótido.

36. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (X), en donde:

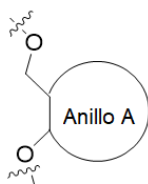


Fórmula (X)

El anillo A es un grupo cicloalquilo monocíclico de 4-8 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heterociclilo monocíclico de 4-8 miembros, en donde el grupo heterociclilo contiene 1 o 2 heteroátomos que se seleccionan de O, S y N, siempre que A no sea capaz de formar un enlace covalente a una nucleobase; y

el símbolo  representa el punto de conexión a un enlace internucleosídico.

37. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 36, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Xa), en donde:

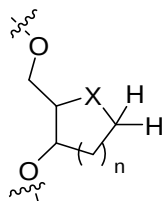


Fórmula (Xa).

38. El compuesto o nucleótido de la reivindicación 36 o 37, en donde el anillo A es un grupo

cicloalquilo monocíclico de 4-8 miembros opcionalmente sustituido que se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo; o un grupo heterociclilo monocíclico de 4-8 miembros, que se selecciona de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, 6irrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y azepanilo.

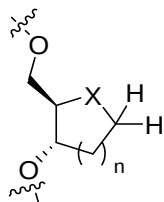
- 5 39. El compuesto o nucleótido de la reivindicación 38 en donde el anillo A es tetrahidrofuranilo.
 40. El compuesto o nucleótido de la reivindicación 38 en donde el anillo A es tetrahidropiranilo.
 41. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula I, en donde:



Fórmula (I)

- 10 X se selecciona de -CH₂- y -O-; y
 n es 0, 1, 2 o 3.

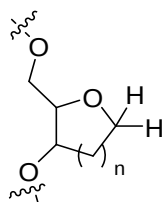
42. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula I', en donde:



Fórmula (I')

- 15 X se selecciona de -CH₂- y -O-; y
 n es 0, 1, 2 o 3.

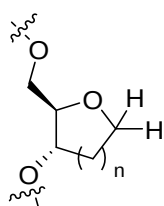
43. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Ia), en donde:



Fórmula (Ia); y

- 20 n es 0, 1, 2 o 3.

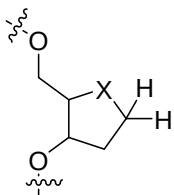
44. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Ia'), en donde:



Fórmula (Ia'); y

n es 0, 1, 2 o 3.

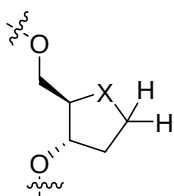
45. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula II, en donde:



Fórmula (II); y

X se selecciona de $-\text{CH}_2-$ y $-\text{O}-$.

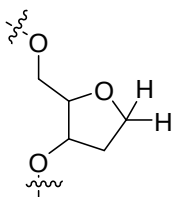
46. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula II', en donde:



Fórmula (II'); y

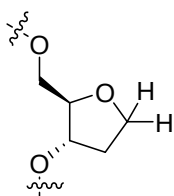
X se selecciona de $-\text{CH}_2-$ y $-\text{O}-$.

47. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Iia), en donde:



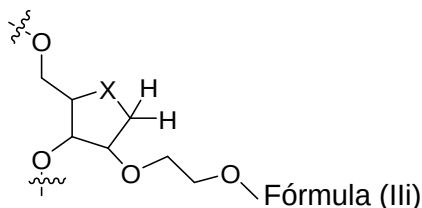
Fórmula (Iia).

48. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Iia'), en donde:



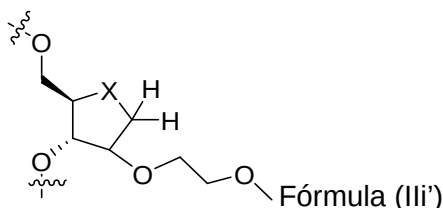
Fórmula (Iia').

49. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Ili), en donde:



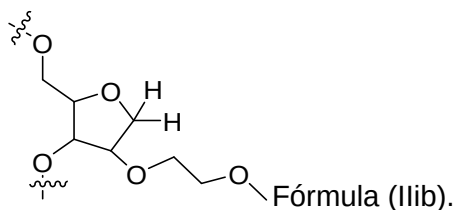
5 X se selecciona de -CH₂- y -O-.

50. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Ili'), en donde:

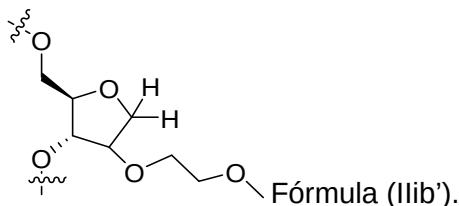


10 X se selecciona de -CH₂- y -O-.

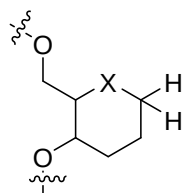
51. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Ilib), en donde:



15 52. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Ilib'), en donde:



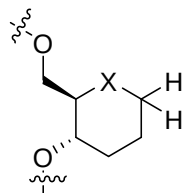
20 53. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula III, en donde:



Fórmula (III); y

X se selecciona de $-\text{CH}_2-$ y $-\text{O}-$.

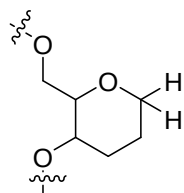
54. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula III', en donde:



Fórmula (III'); y

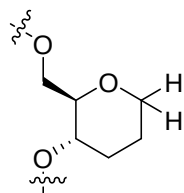
X se selecciona de $-\text{CH}_2-$ y $-\text{O}-$.

55. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIIa), en donde:



Fórmula (IIIa).

56. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 21-34, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIIa'), en donde:



Fórmula (IIIa').

57. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido comprende además un ácido nucleico bloqueado (LNA).

58. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 57, en donde el ácido nucleico bloqueado (LNA) se ubica en una de las posiciones 4, 7, 9, 12, 15 o 20 del oligonucleótido.

59. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 10 %.

60. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el

oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 20 %.

61. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 25 %.

5 62. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 30 %.

63. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 40 %.

64. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 50 %.

10 65. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido tiene entre 12 y 40 unidades de oligonucleótido de longitud.

66. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos un (*es decir*, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace de fosfodiéster, un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un enlace de fosforodiamidato, un enlace de aminoalquilfosforamidato, un enlace de tiofosforamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato.

15

20

67. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-66, en donde uno o más enlaces nucleósidos que unen una base en la posición 3 o posición 4 del oligonucleótido son enlaces fosfodiéster.

25 68. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 67, en donde solo un enlace de nucleósido que se une a una base en la posición 3 o posición 4 del oligonucleótido es un enlace de fosfodiéster.

69. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-66, en donde los enlaces nucleósidos que unen bases tanto en la posición 3 como en la posición 4 del oligonucleótido son enlaces fosfodiéster.

30 70. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-66, en donde una o más bases inmediatamente anteriores a un espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster.

71. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 70, en donde solo la base inmediatamente anterior al espaciador en el oligonucleótido se une al espaciador a través de un enlace fosfodiéster.

35 72. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 71, en donde la base inmediatamente anterior al espaciador en el oligonucleótido se une además a una base anterior adicional a través de

un enlace fosfodiéster.

73. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 71, en donde el oligonucleótido comprende un segundo espaciador, en donde una base inmediatamente anterior al segundo espaciador se une a una base precedente adicional a través de un enlace fosfodiéster.

5 74. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-66, en donde una o más bases inmediatamente posteriores a un espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster.

75. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 74, en donde solo la base inmediatamente posterior al espaciador en el oligonucleótido se une al espaciador a través de un enlace fosfodiéster.

10 76. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 70, en donde dos bases inmediatamente anteriores al espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster.

77. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-66, en donde una o más bases inmediatamente anteriores a un espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster y en donde una o más bases inmediatamente posteriores al espaciador en el
15 oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster.

78. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 77, en donde una base inmediatamente anterior al espaciador y una base inmediatamente posterior al espaciador se unen a través de enlaces fosfodiéster.

79. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 77 o 78, en donde el oligonucleótido incluye
20 un segundo espaciador, y en donde una o más bases inmediatamente anteriores al segundo espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster y en donde una o más bases inmediatamente posteriores al segundo espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster.

80. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 79, en donde una base inmediatamente
25 anterior al segundo espaciador y una base inmediatamente posterior al segundo espaciador se unen a través de enlaces fosfodiéster.

81. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-66, en donde el oligonucleótido comprende un rango de bases que se unen a través de enlaces fosfodiéster, el rango de bases comprende al menos dos bases.

30 82. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-66, en donde el oligonucleótido comprende un rango de bases que se unen a través de enlaces fosfodiéster, el rango de bases comprende al menos cinco bases.

83. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 81 u 82, en donde el oligonucleótido comprende dos o más espaciadores, y en donde el rango de bases se coloca entre los al menos dos
35 espaciadores.

84. Un compuesto que comprende un oligonucleótido que comprende una secuencia de

nucleobases que comparte al menos 90% de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5574 o cualquier secuencia en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

5 85. Un oligonucleótido que comprende una secuencia de nucleobases que comparte al menos 90 % de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166 o las SEQ ID NO: 5168-5202.

86. El compuesto de la reivindicación 84 o el oligonucleótido de la reivindicación 84 u 85, en donde la secuencia de nucleobases comparte al menos 95% de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5574 o cualquier secuencia en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

87. El compuesto de la reivindicación 84 o el oligonucleótido de la reivindicación 84 u 85, en donde la secuencia de nucleobases comparte al menos 100% de identidad con una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5574 o cualquier secuencia en las Tablas 3A, 3B, 4 y 5.

88. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 67-87, en donde el oligonucleótido es cualquiera de un 19mero, 21mero, 23mero o 25mero.

20 89. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde uno o más enlaces internucleósidos del oligonucleótido es un enlace internucleósido modificado.

90. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 89, en donde el enlace internucleósido modificado del oligonucleótido es un enlace fosforotioato.

91. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 89 o 90, en donde todos los enlaces internucleósidos del oligonucleótido son enlaces fosforotioato.

92. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 90, en donde el enlace fosforotioato está en una de una configuración *Rp* o una configuración *Sp*.

93. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido comprende al menos un resto de azúcar modificado.

30 94. El compuesto u oligonucleótido de la reivindicación 93, en donde el resto de azúcar modificado es uno de un resto de azúcar modificado con 2'-OMe, resto de azúcar bicíclico, 2'-O-(2-metoxietil) (2'-MOE), nucleósido 2'-desoxi-2'-fluoro, 2'-fluoro- β -D-arabinonucleósido, ácido nucleico bloqueado (LNA), ácido nucleico con puente de etilo restringido 2'-4' (cEt), S-cEt, ADNtc, ácidos nucleicos de hexitol (HNA) y análogo tricíclico (*por ejemplo*, ADNtc).

35 95. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido exhibe al menos un aumento de 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de la

proteína UNC13A de longitud completa.

96. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido exhibe al menos un aumento del 100 % de la proteína UNC13A de longitud completa.

97. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido exhibe al menos un aumento del 200 % de la proteína UNC13A de longitud completa.

98. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido exhibe al menos un aumento del 300 % de la proteína UNC13A de longitud completa.

99. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido exhibe al menos un aumento del 400 % de la proteína UNC13A de longitud completa.

100. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 95-99, en donde el aumento de la proteína UNC13A de longitud completa se mide en comparación con un nivel reducido de proteína UNC13A de longitud completa logrado usando un oligonucleótido antisentido TDP43.

101. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido exhibe al menos un rescate de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % de la proteína UNC13A de longitud completa.

102. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido exhibe al menos una reducción de 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de una transcripción de UNC13A mal empalmada.

103. Un método para tratar una enfermedad neurológica y/o una neuropatía en un paciente que lo necesite, el método comprende administrarle al paciente un compuesto o un oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-102.

104. El método de la reivindicación 103, en donde la enfermedad neurológica se selecciona del grupo que consiste en esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia frontotemporal (DFT), ELA con DFT, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington, parálisis supranuclear progresiva (PSP), traumatismo cerebral, lesión de la médula espinal, degeneración corticobasal (CBD), lesiones nerviosas (por ejemplo, lesiones del plexo braquial), neuropatías (por ejemplo, neuropatía inducida por quimioterapia), proteinopatías TDP43 (por ejemplo, encefalopatía traumática crónica, síndrome de Perry, demencia con cuerpo de Lewy en asociación con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson con o sin demencia, encefalopatía TDP-43 relacionada con la edad con predominancia límbica (LATE)), epilepsia, TDP-43 relacionado con la edad cerebral con esclerosis (CARTS), inicio facial sensorial y neuronopatía motora, complejo Guam Parkinson-demencia, proteinopatía multisistémica, CTE y enfermedades sinápticas como el autismo.

105. El método de la reivindicación 104, en donde la enfermedad neurológica es ELA.

106. El método de la reivindicación 104, en donde la enfermedad neurológica es DFT.

107. El método de la reivindicación 104, en donde la enfermedad neurológica es ELA con DFT.

108. El método de la reivindicación 104, en donde la enfermedad neurológica es EA.

109. El método de la reivindicación 104, en donde la enfermedad neurológica es EP.
110. El método de la reivindicación 103, en donde la neuropatía es neuropatía inducida por quimioterapia.
111. Un método para restaurar el crecimiento axonal y/o la regeneración de una neurona, donde el
5 método comprende exponer la neurona a un compuesto o un oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-102.
112. Un método para aumentar, promover, estabilizar o mantener la expresión y/o función de UNC13A en una neurona, el método comprende exponer la célula a un compuesto o un oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-102.
- 10 113. El método de la reivindicación 111 o 112, en donde la neurona es una neurona motora.
114. El método de la reivindicación 111 o 112, en donde la neurona es una neurona de la médula espinal.
115. El método de cualquiera de las reivindicaciones 111-114, en donde la neurona es una neurona de un paciente que necesita tratamiento de una enfermedad neurológica y/o una neuropatía.
- 15 116. El método de la reivindicación 115, en donde la neuropatía es neuropatía inducida por quimioterapia.
117. El método de cualquiera de las reivindicaciones 111-116, en donde la exposición se realiza *in vivo* o *ex vivo*.
118. El método de cualquiera de las reivindicaciones 111-116, en donde la exposición comprende
20 administrar el oligonucleótido a un paciente que lo necesite.
119. El método de cualquiera de las reivindicaciones 111-118, en donde el oligonucleótido se administra por vía tópica, parenteral, intratecal, intratalámica, intracisternal, oral, rectal, bucal, sublingual, vaginal, pulmonar, intratraqueal, intranasal, transdérmica, intraduodenal o intracerebroventricular.
- 25 120. El método de la reivindicación 119, en donde el oligonucleótido se administra por vía oral.
121. El método de cualquiera de las reivindicaciones 111-119, en donde una cantidad terapéuticamente eficaz del oligonucleótido se administra por vía intratecal, intratalámica o intracisternal.
122. El método de cualquiera de las reivindicaciones 111-121, en donde el paciente es un ser
30 humano.
123. Una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-102, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
124. La composición farmacéutica de la reivindicación 123, en donde la composición farmacéutica
35 es adecuada para administración tópica, intratecal, intratalámica, intracisternal, intracerebroventricular, parenteral, oral, pulmonar, intratraqueal, intranasal, transdérmica, rectal, bucal, sublingual, vaginal o

intraduodenal.

125. Un método para tratar una enfermedad neurológica o una neuropatía en un paciente que lo necesite, el método comprende administrarle a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la reivindicación 123 o 124.

5 126. El método de la reivindicación 125, en donde la enfermedad neurológica se selecciona del grupo que consiste en esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia frontotemporal (DFT), ELA con DFT, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Parkinson con demencia, demencia con cuerpos de Lewy, sinucleinopatías, enfermedad de Huntington, lesiones del plexo braquial, lesiones de los nervios periféricos, parálisis supranuclear progresiva (PSP), traumatismo
10 cerebral, lesión de la médula espinal, complejo de esclerosis tuberosa, enfermedad de Pick, tauopatías, tauopatía primaria relacionada con la edad, síndrome de Down, trastorno epiléptico/convulsivo, depresión, lesión cerebral traumática (LCT), encefalopatía traumática crónica (CTE), trastornos neurocognitivos asociados al VIH (MANO), atrofia multisistémica, deterioro cognitivo leve amnésico, degeneración corticobasal (CBD) y/o neuropatías como neuropatía inducida por quimioterapia, ataxia
15 espinocerebelosa (SCA), SCA tipo 2, atrofia muscular espinal (SMA), parkinsonismo, enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC), enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), mucopolisacaridosis tipo II (MPSIIA), mucopolisacaridosis tipo IV, gangliosidosis GM1, miositis esporádica por cuerpos de inclusión (sIBM), púrpura de Henoch-Schonlein (HSP), encefalopatía por TDP-43 relacionada con la edad con predominancia límbica (LATE)), TDP-43 relacionado con la edad cerebral con esclerosis (CARTS),
20 enfermedad de Gaucher y neuropatía sensorial y motora de inicio facial, complejo de demencia de Guam Parkinson, proteinopatía multisistémica, enfermedad de Perry y enfermedades sinápticas como el autismo.

127. El método de la reivindicación 126, en donde la enfermedad neurológica es ELA.

128. El método de la reivindicación 126, en donde la enfermedad neurológica es DFT.

25 129. El método de la reivindicación 126, en donde la enfermedad neurológica es ELA con DFT.

130. El método de la reivindicación 126, en donde la enfermedad neurológica es EA.

131. El método de la reivindicación 126, en donde la enfermedad neurológica es EP.

132. El método de la reivindicación 125, en donde la neuropatía es neuropatía inducida por quimioterapia.

30 133. El método de cualquiera de las reivindicaciones 125-132, en donde la composición farmacéutica se administra por vía tópica, parenteral, oral, pulmonar, rectal, bucal, sublingual, vaginal, intratraqueal, intranasal, intracisternal, intratecal, intratálámica, transdérmica, intraduodenal o intracerebroventricular.

134. El método de cualquiera de las reivindicaciones 125-132, en donde la composición farmacéutica se administra por vía intratecal, intratálámica o intracisternal.

35 135. El método de cualquiera de las reivindicaciones 125-134, en donde una cantidad terapéuticamente eficaz del oligonucleótido se administra por vía intratecal, intratálámica o

intracisternal.

136. El método de cualquiera de las reivindicaciones 125-135, en donde el paciente es un ser humano.

137. Un método para tratar una enfermedad neurológica en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar al sujeto un oligonucleótido que comprende un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos, y en donde el oligonucleótido comparte al menos 85% de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5066-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en Tablas 3A, 3B, 4 y 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas;

en donde al menos un (es *decir*, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido se selecciona independientemente del grupo que consiste en: un enlace de fosfodiéster, un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un enlace de fosforodiamidato, un enlace de aminoalquilfosfamidato, un enlace de tiofosfamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato, y/o

en donde al menos un (es *decir*, uno o más) nucleósido está sustituido con un componente seleccionado del grupo que consiste en un nucleósido 2'-O-(2-metoxietil), un nucleósido 2'-O-metil, un nucleósido 2'-O-(N-metilacetamida), un nucleósido 2'-desoxi-2'-fluoro, un 2'-fluoro-β-D-arabinonucleósido, un ácido nucleico bloqueado (LNA), un ácido nucleico tricíclico, metoxietilo restringido (cMOE), etilo restringido (cET) y un ácido nucleico peptídico (APN) opcionalmente, en donde el oligonucleótido comprende además un espaciador.

138. Un método para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar al sujeto un oligonucleótido que comprende un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos, y en donde el oligonucleótido comparte al menos 85% de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en Tablas 3A, 3B, 4 y 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas;

en donde al menos un (es *decir*, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido se selecciona independientemente del grupo que consiste en: un enlace de fosfodiéster, un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un enlace de

fosforodiamidato, un enlace de aminoalquilfosfamidato, un enlace de tiofosfamidato, un enlace de tionalquilfosfonato, un enlace de tionalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato, y/o

en donde al menos un (es decir, uno o más) nucleósido está sustituido con un componente seleccionado del grupo que consiste en un nucleósido 2'-O-(2-metoxietil), un nucleósido 2'-O-metil, un nucleósido 2'-O-(N-metilacetamida), un nucleósido 2'-desoxi-2'-fluoro, un 2'-fluoro-β-D-arabinonucleósido, un ácido nucleico bloqueado (LNA), un ácido nucleico tricíclico, metoxietilo restringido (cMOE), etilo restringido (cET) y un ácido nucleico peptídico (APN) opcionalmente, en donde el oligonucleótido comprende además un espaciador.

139. Un método para tratar la Enfermedad de Alzheimer (AD) con demencia frontotemporal (DFT) en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrarle al sujeto un oligonucleótido que comprende un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos, y en donde el oligonucleótido comparte al menos 85% de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en Tablas 3A, 3B, 4 y 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas;

en donde al menos un (es decir, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido se selecciona independientemente del grupo que consiste en: un enlace de fosfodiéster, un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un enlace de fosforodiamidato, un enlace de aminoalquilfosfamidato, un enlace de tiofosfamidato, un enlace de tionalquilfosfonato, un enlace de tionalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato, y/o

en donde al menos un (es decir, uno o más) nucleósido está sustituido con un componente seleccionado del grupo que consiste en un nucleósido 2'-O-(2-metoxietil), un nucleósido 2'-O-metil, un nucleósido 2'-O-(N-metilacetamida), un nucleósido 2'-desoxi-2'-fluoro, un 2'-fluoro-β-D-arabinonucleósido, un ácido nucleico bloqueado (LNA), un ácido nucleico tricíclico, metoxietilo restringido (cMOE), etilo restringido (cET) y un ácido nucleico peptídico (APN), opcionalmente, en donde el oligonucleótido comprende además un espaciador

140. Un método para tratar la demencia frontotemporal (DFT) en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrarle al sujeto un oligonucleótido que comprende un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos, y en donde el oligonucleótido comparte al menos 85% de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las

secuencias en Tablas 3A, 3B, 4 y 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas;
en donde al menos un (es *decir*, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido se selecciona independientemente del grupo que consiste en: un enlace de fosfodiéster, un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un enlace de fosforodiamidato, un enlace de aminoalquilfosfamidato, un enlace de tiofosfamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato, y/o

en donde al menos un (es *decir*, uno o más) nucleósido está sustituido con un componente seleccionado del grupo que consiste en un nucleósido 2'-O-(2-metoxietil), un nucleósido 2'-O-metil, un nucleósido 2'-O-(N-metilacetamida), un nucleósido 2'-desoxi-2'-fluoro, un 2'-fluoro-β-D-arabinonucleósido, un ácido nucleico bloqueado (LNA), un ácido nucleico tricíclico, metoxietilo restringido (cMOE), etilo restringido (cET) y un ácido nucleico peptídico (APN)
opcionalmente, en donde el oligonucleótido comprende además un espaciador.

141. Un método para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) con demencia frontotemporal (DFT) en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar al sujeto un oligonucleótido que comprende un segmento con como máximo 7 nucleósidos unidos, y en donde el oligonucleótido comparte al menos 85% de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 1-1264, las SEQ ID NO: 2529-3792, las SEQ ID NO: 5133-5166, las SEQ ID NO: 5168-5202, las SEQ ID NO: 5209-5221 o las SEQ ID NO: 5235-5573 o cualquiera de las secuencias en Tablas 3A, 3B, 4 y 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas;

en donde al menos un (es *decir*, uno o más) enlace de nucleósido del oligonucleótido se selecciona independientemente del grupo que consiste en: un enlace de fosfodiéster, un enlace de fosforotioato, un enlace de fosfato de alquilo, un enlace de fosforoditioato, un enlace de fosfotriéster, un enlace de alquilfosfonato, un enlace de 3-metoxipropilfosfonato, un enlace de metilfosfonato, un enlace de aminoalquilfosfotriéster, un enlace de alquilenfosfonato, un enlace de fosfinato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforamidotioato, un enlace de tiofosforodiamidato, un enlace de fosforodiamidato, un enlace de aminoalquilfosfamidato, un enlace de tiofosfamidato, un enlace de tionoalquilfosfonato, un enlace de tionoalquilfosfotriéster, un enlace de tiofosfato, un enlace de selenofosfato y un enlace de boranofosfato, y/o

en donde al menos un (es *decir*, uno o más) nucleósido está sustituido con un componente seleccionado del grupo que consiste en un nucleósido 2'-O-(2-metoxietil), un nucleósido 2'-O-metil, un nucleósido 2'-O-(N-metilacetamida), un nucleósido 2'-desoxi-2'-fluoro, un 2'-fluoro-β-D-arabinonucleósido, un ácido nucleico bloqueado (LNA), un ácido nucleico tricíclico, metoxietilo

restringido (cMOE), etilo restringido (cET) y un ácido nucleico peptídico (APN) opcionalmente, en donde el oligonucleótido comprende además un espaciador.

142. El método de cualquiera de las reivindicaciones 137-141, en donde los enlaces nucleósidos que se unen a una base en la posición 3 o posición 4 del oligonucleótido son enlaces fosfodiéster.

5 143. El método de la reivindicación 142, en donde solo un enlace de nucleósido que se une a una base en la posición 3 o posición 4 del oligonucleótido es un enlace de fosfodiéster.

144. El método de cualquiera de las reivindicaciones 137-141, en donde los enlaces nucleósidos que unen bases tanto en la posición 3 como en la posición 4 del oligonucleótido son enlaces fosfodiéster.

10 145. El método de cualquiera de las reivindicaciones 137-141, en donde una o más bases inmediatamente anteriores a un espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster.

146. El método de la reivindicación 145, en donde solo la base inmediatamente anterior al espaciador en el oligonucleótido se une al espaciador a través de un enlace fosfodiéster.

15 147. El método de la reivindicación 146, en donde la base inmediatamente anterior al espaciador en el oligonucleótido se une además a una base anterior adicional a través de un enlace fosfodiéster.

148. El método de la reivindicación 146, en donde el oligonucleótido comprende un segundo espaciador, en donde una base inmediatamente anterior al segundo espaciador se une a una base precedente adicional a través de un enlace fosfodiéster.

20 149. El método de cualquiera de las reivindicaciones 137-141, en donde una o más bases inmediatamente posteriores a un espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster.

150. El método de la reivindicación 149, en donde solo la base inmediatamente posterior al espaciador en el oligonucleótido se une al espaciador a través de un enlace fosfodiéster.

25 151. El método de cualquiera de las reivindicaciones 137-141, en donde dos bases inmediatamente anteriores al espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster.

152. El método de cualquiera de las reivindicaciones 137-141, en donde una o más bases inmediatamente anteriores a un espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster y en donde una o más bases inmediatamente posteriores al espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster.

30 153. El método de la reivindicación 152, en donde una base inmediatamente anterior al espaciador y una base inmediatamente posterior al espaciador se unen a través de enlaces fosfodiéster.

35 154. El método de la reivindicación 152 o 153, en donde el oligonucleótido incluye un segundo espaciador, y en donde una o más bases inmediatamente anteriores al segundo espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster y en donde una o más bases inmediatamente posteriores al segundo espaciador en el oligonucleótido se unen a través de enlaces fosfodiéster.

155. El método de la reivindicación 154, en donde una base inmediatamente anterior al segundo

espaciador y una base inmediatamente posterior al segundo espaciador se unen a través de enlaces fosfodiéster.

5 156. El método de cualquiera de las reivindicaciones 137-141, en donde el oligonucleótido comprende un rango de bases que se unen a través de enlaces fosfodiéster, el rango de bases comprende al menos dos bases.

157. El método de cualquiera de las reivindicaciones 137-141, en donde el oligonucleótido comprende un rango de bases que se unen a través de enlaces fosfodiéster, el rango de bases comprende al menos cinco bases.

10 158. El método de la reivindicación 156 o 157, en donde el oligonucleótido comprende dos o más espaciadores, y en donde el rango de bases se coloca entre los al menos dos espaciadores.

159. El método de cualquiera de las reivindicaciones 142-158, en donde el oligonucleótido es cualquiera de un 19mero, 21mero, 23mero o 25mero.

160. El método de cualquiera de las reivindicaciones 137-141, en donde al menos un (*es decir*, uno o más) enlace internucleósido del oligonucleótido es un enlace fosforotioato.

15 161. El método de cualquiera de las reivindicaciones 137-141, en donde todos los enlaces internucleósidos del oligonucleótido son enlaces fosforotioato.

20 162. Un oligonucleótido y un excipiente farmacéuticamente aceptable, el oligonucleótido comprende una secuencia que es al menos 85 % complementaria a una porción de igual longitud de cualquiera de las SEQ ID NO: 5057-5065 o las SEQ ID NO: 5206-5208, una secuencia que tiene 90 % de identidad de esta, o a una porción de nucleobase contigua de 15 a 50 de esta, opcionalmente en donde el oligonucleótido comprende un espaciador y en donde el oligonucleótido es capaz de aumentar, restaurar o estabilizar la expresión del ARNm de UNC13A capaz de traducir una UNC13A funcional y/o actividad y/o función de la proteína UNC13A en una célula o un paciente humano de una enfermedad desmielinizante mediada por el sistema inmunitario, y en donde el nivel de aumento, restauración o
25 estabilización de la expresión y/o actividad y/o función es suficiente para el uso del oligonucleótido como un medicamento para el tratamiento de la enfermedad desmielinizante mediada por el sistema inmunitario.

30 163. El método de cualquiera de las reivindicaciones 103-122 o 125-161, la composición farmacéutica de la reivindicación 123 o 124, o el oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-102 o 162, en donde el oligonucleótido comprende uno o más centros quirales y/o enlaces dobles.

164. El método de cualquiera de las reivindicaciones 103-122, 125-161 o 163, la composición farmacéutica de la reivindicación 123, 124 o 163, o el oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 1-102 o 162-163, en donde el oligonucleótido existe como estereoisómeros seleccionados de isómeros geométricos, enantiómeros y diastereómeros.

35 165. Un método para tratar una enfermedad neurológica y/o una neuropatía en un paciente que lo necesite, el método comprende administrarle a un paciente que lo necesite una cantidad

terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la reivindicación 123 o 124, en combinación con un segundo agente terapéutico.

166. El método de la reivindicación 165, en donde el segundo agente terapéutico se selecciona de Riluzol (Rilutek), PrimeC, Edaravona (Radicava), rivastigmina, donepezilo, galantamina, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, agentes antipsicóticos, inhibidores de la colinesterasa, memantina, fármacos ansiolíticos de benzodiazepina, AMX0035 (ELYBRIO), ZILUCOPLAN (RA101495), pridopidina, administración intratecal de AON dual (*por ejemplo*, BIIB067, BIIB078, y BIIB105), BIIB100, levodopa/carbidopa, agentes dopaminérgicos (*por ejemplo*, ropinirol, pramipexol, rotigotina), medroxiprogesterona, abridores KCNQ2/KCNQ3 (*por ejemplo*, retigabina, XEN1101, o QRL-101), andamios bioactivos, anticonvulsivos y psicoestimulantes, una terapia (*por ejemplo*, seleccionados de atención respiratoria, fisioterapia, terapia ocupacional, terapia del habla, apoyo nutricional), estimulación cerebral profunda, levodopa y carbidopa (duopa, rytary, Sinemet, inbrija), istradefilina (nourianz), safinamida (xadago), pramipexol (Mirapex), rotigotina (neupro), ropinirol (requip), amantadina (gocovri, Symmetrel, osmolex), benztropina (Cogentin), trihexifenidilo (artano), selegilina (eldepryl, zelapar), rasagilina, entacapona (comtan), opicapona (ongentys), tolcapona (tasmar), apomorfina (apokyn, kynmobi), exenatida, lingzhi, BIIB054, BIIB094, cafeína, sarizotán, implantación celular de dopamina embrionaria, aducanamab (Aduhlem), memantina (Namenda), Donepezil (Aricept), Rivastigmina (Exelon), Galantamina (razadyne), Namzeric, Suvorexant (belsomra), lecanemab, olanzapina (Zyprexa), quetiapina (Seroquel), SSRI (citalopram (Cipramil), dapoxetina (Priligy), escitalopram (Ciprallex), fluoxetina (Prozac u Oxactina), fluvoxamina (Faverin), paroxetina (Seroxat), sertralina (Lustral), vortioxetina (Brintellix)), divalproex sódico (Depakote), carbamazepina (Tegretol), medroxiprogesterona, Brivaracetam (briviact), cannabidiol (epidiolex), carbamazepina (carbatrol, Tegretol), cenobamato (xcopri), diazepam (valium), lorazepam (Ativan), clonazepam (klonopin), eslicarbazepina (aptiom), etosuximida (zarontina), felbamato (felbatol), fenfluramina (fintepla), lacosamida (VIMPAT), lamotrigina (Lamictal), levetiracetam (Keppra), oxcarbazepina (Oxtellar xr, Trileptal), perampanel (fycompa), fenobarbital, fenitoína (dilantina), pregabalina (lyrica), tiagabina (gabitril), topiramato (topamax), valproato (depakene, depakote) y/o zonisamida (zonegran), para tratar dicha enfermedad neurológica.

167. Un método para tratar una enfermedad neurológica y/o una neuropatía en un paciente que lo necesite, el método comprende administrarle a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la reivindicación 123 o 124, en donde al menos un enlace de nucleósido del oligonucleótido es un enlace no natural, opcionalmente en donde el oligonucleótido comprende un espaciador, y en donde el oligonucleótido comprende además un resto de direccionamiento o conjugado seleccionado de colesterol, ácido lipoico, ácido pantoténico, polietilenglicol y un anticuerpo para cruzar la barrera hematoencefálica.

168. El método de cualquiera de las reivindicaciones 103-122, 125-161 o 163-167, en donde el

espaciador es un grupo de reemplazo de nucleósido que comprende un sustituto sin azúcar que es incapaz de unirse a una base de nucleótido.

169. El método de la reivindicación 168, en donde el espaciador se ubica entre las posiciones 10 y 15 del oligonucleótido.

5 170. El método de la reivindicación 168, en donde el espaciador se ubica entre las posiciones 7 y 11 del oligonucleótido.

171. El método de la reivindicación 168 o 170, en donde el oligonucleótido comprende además un segundo espaciador, en donde el segundo espaciador se ubica entre las posiciones 14 y 22 del oligonucleótido.

10 172. El método de la reivindicación 171, en donde el espaciador y el segundo espaciador están separados por al menos 5 nucleobases, al menos 6 nucleobases o al menos 7 nucleobases en el oligonucleótido.

173. El método de la reivindicación 171 o 172, en donde el espaciador se ubica entre las posiciones 7 y 9 del oligonucleótido, y en donde el segundo espaciador se ubica entre las posiciones 15 y 18 del oligonucleótido.

15 174. El método de cualquiera de las reivindicaciones 171-173, en donde el espaciador se ubica en la posición 8 del oligonucleótido, y en donde el segundo espaciador se ubica en la posición 16 del oligonucleótido.

175. El método de cualquiera de las reivindicaciones 171 -174, en donde el oligonucleótido comprende además un tercer espaciador, en donde el tercer espaciador se ubica entre las posiciones 21 y 24 del oligonucleótido.

20 176. El método de la reivindicación 168, en donde el espaciador se ubica entre las posiciones 2 y 5 del oligonucleótido.

177. El método de la reivindicación 176, en donde el oligonucleótido comprende además un segundo espaciador, en donde el segundo espaciador se ubica entre las posiciones 8 y 12 del oligonucleótido.

25 178. El método de la reivindicación 177, en donde el oligonucleótido comprende además un tercer espaciador, en donde el tercer espaciador se ubica entre las posiciones 18 y 22 del oligonucleótido.

179. El método de la reivindicación 168, en donde el oligonucleótido comprende además un segundo espaciador y un tercer espaciador, en donde los tres espaciadores se ubican en posiciones en el oligonucleótido de modo que cada segmento del oligonucleótido tenga como máximo 7 nucleósidos unidos.

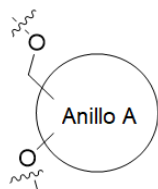
30 180. El método de la reivindicación 179, en donde al menos dos de los tres espaciadores son adyacentes a una nucleobase de guanina.

181. El método de la reivindicación 180, en donde cada uno de los al menos dos de los tres espaciadores precede inmediatamente a una nucleobase de guanina.

35 182. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer,

segundo o tercer espaciador es un grupo de reemplazo de nucleósido que comprende un sustituto sin azúcar en donde el sustituto sin azúcar no contiene un resto cetona, aldehído, cetal, hemiacetal, acetal, hemiacetal, aminal o hemiaminal y es incapaz de formar un enlace covalente con una base de nucleótido.

- 5 183. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (X), en donde:

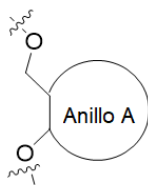


Fórmula (X)

El anillo A es un grupo cicloalquilo monocíclico de 4-8 miembros opcionalmente sustituido o un grupo heterociclilo monocíclico de 4-8 miembros, en donde el grupo heterociclilo contiene 1 o 2 heteroátomos que se seleccionan de O, S y N, siempre que A no sea capaz de formar un enlace covalente a una nucleobase; y

el símbolo  representa el punto de conexión a un enlace internucleosídico.

184. El método de la reivindicación 183, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Xa), en donde:



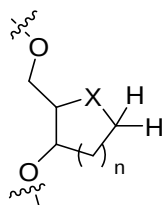
Fórmula (Xa).

185. El método de la reivindicación 183 o 184, en donde el anillo A es un grupo cicloalquilo monocíclico de 4-8 miembros opcionalmente sustituido que se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo; o un grupo heterociclilo monocíclico de 4-8 miembros, que se selecciona de oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y azepanilo.

186. El método de la reivindicación 185, en donde el anillo A es tetrahidrofuranilo.

187. El método de la reivindicación 185, en donde el anillo A es tetrahidropiranilo.

188. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (I), en donde:

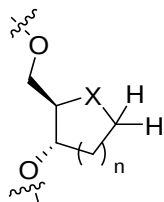


Fórmula (I)

X se selecciona de -CH₂- y -O-; y

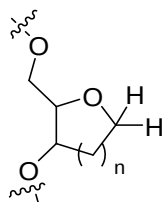
n es 0, 1, 2 o 3.

189. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer,
5 segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (I'), en donde:



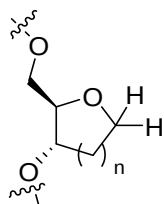
Fórmula (I').

190. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer,
segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Ia), en donde:



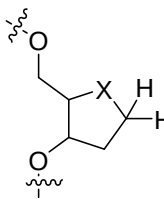
Fórmula (Ia).

191. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer,
segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Ia'), en donde:



Fórmula (Ia').

192. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer,
15 segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula II, en donde:

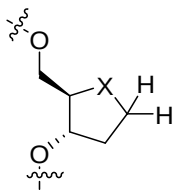


Fórmula (II); y

X se selecciona de -CH₂- y -O-.

193. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer,

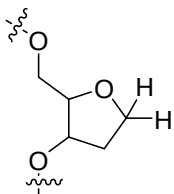
segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula II', en donde:



Fórmula (II'); y

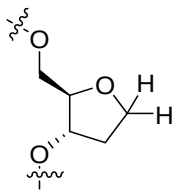
X se selecciona de -CH₂- y -O-.

194. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIa), en donde:



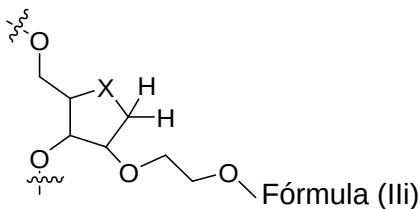
Fórmula (IIa).

195. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIa'), en donde:



Fórmula (IIa').

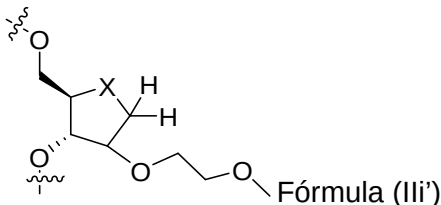
196. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (III), en donde:



Fórmula (III)

X se selecciona de -CH₂- y -O-.

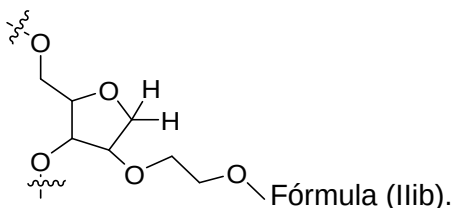
197. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (III'), en donde:



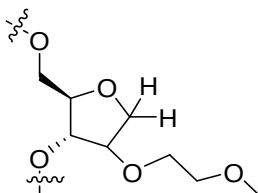
Fórmula (III')

X se selecciona de -CH₂- y -O-.

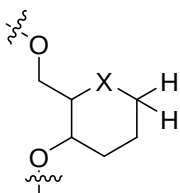
198. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIlib), en donde:



199. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (Ilib'), en donde:

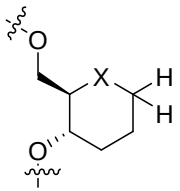


5 El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula III, en donde:



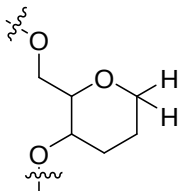
X se selecciona de -CH₂- y -O-.

10 200. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula III', en donde:

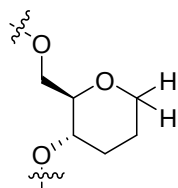


X se selecciona de -CH₂- y -O-.

201. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIIa), en donde:



202. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-181, en donde cada uno del primer, segundo o tercer espaciador se representa independientemente por la Fórmula (IIIa'), en donde:



Fórmula (IIIa').

203. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-202, en donde el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 10 %.
204. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-203, en donde el oligonucleótido que
5 comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 20 %.
205. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-204, en donde el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 25 %.
206. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-205, en donde el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 30 %.
- 10 207. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-206, en donde el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 40 %.
208. El método de cualquiera de las reivindicaciones 168-207, en donde el oligonucleótido que comprende el espaciador tiene un contenido de GC de al menos 50 %.
209. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el
15 oligonucleótido exhibe al menos una reducción de 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de una transcripción UNC13A con un exón críptico.
210. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido exhibe al menos una reducción del 100 % de una transcripción de UNC13A con un exón críptico.
- 20 211. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones 200-201, en donde la reducción de una transcripción UNC13A con un exón críptico se mide en comparación con un nivel de transcripción UNC13A con un exón críptico detectado usando un oligonucleótido antisentido TDP43.
212. El compuesto u oligonucleótido de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido exhibe al menos una reducción de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % de una transcripción UNC13A con un exón críptico.
25