COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA INHIBIR LA EXPRESIÓN DE *MAPT*

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica prioridad según el artículo 119(e) del título 35 del U.S.C. de la solicitud provisional estadounidense n.° 63/364,609, presentada el 12 de abril de 2022, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

CAMPO TÉCNICO

[0002] La descripción se refiere generalmente a la biología y la medicina, y más particularmente se relaciona con oligonucleótidos y composiciones que incluyen los mismos para inhibir o reducir (*es decir*, modular) la expresión génica de la proteína tau asociada a microtúbulos (*MAPT*, por sus siglas en inglés), así como su uso para tratar enfermedades y trastornos asociadas con la expresión génica de *MAPT*.

ANTECEDENTES

[0003] Los microtúbulos realizan varias funciones esenciales dentro de las células en todo el cuerpo. Dentro del sistema nervioso central (SNC), los microtúbulos brindan soporte estructural y ayudan a transportar sustancias a través de las células. Los cambios en la masa, la estructura y el patrón de los microtúbulos son factores conocidos que conducen al desarrollo de muchas enfermedades neurodegenerativas. Tau es una proteína esencial para la formación de microtúbulos, cuya expresión anormal conduce a enfermedades neurodegenerativas. Las proteínas tau se combinan con tubulina para formar microtúbulos. El empalme alternativo de *MAPT* genera diferentes proteínas Tau utilizadas en el ensamblaje de microtúbulos. Las mutaciones (*p. ej.*, inserciones y desemparejamientos) en *MAPT* que alteran la función y la expresión de Tau son causas conocidas de varias enfermedades y trastornos que afectan al SNC (*p. ej.*, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP) y tauopatías). Se necesitan estrategias dirigidas a la expresión génica de *MAPT* para prevenir dichas enfermedades y trastornos.

[0004] El SNC de los mamíferos es un sistema complejo de tejidos, que incluye células, fluidos y sustancias químicas que interactúan en conjunto para permitir una amplia variedad de funciones, incluido el movimiento, la navegación, la cognición, el habla, la visión y las emociones. Desafortunadamente, se conocen una variedad de enfermedades y trastornos del SNC (*p. ej.*, trastornos neurológicos) y afectan o alteran algunas o todas estas funciones. Típicamente, los tratamientos para enfermedades y trastornos del SNC se han limitado a fármacos de molécula pequeña, anticuerpos y/o terapias adaptativas o conductuales. Existe una necesidad continua de

desarrollar tratamientos para enfermedades y trastornos del SNC asociados con la expresión génica de *MAPT* inapropiada.

BREVE COMPENDIO

[0005] Para abordar esta necesidad, la descripción describe composiciones y métodos para tratar una enfermedad, trastorno o condición relacionada con la expresión génica de *MAPT*. La descripción se basa, al menos en parte, en el descubrimiento y desarrollo de oligonucleótidos bicatenarios (bc) tales como oligonucleótidos de ARNi que se dirigen de manera efectiva y reducen la expresión génica de *MAPT* en tejidos del SNC. Específicamente, se identifican secuencias diana dentro del ARNm de MAPT y se generan oligonucleótidos de que se unen a estas secuencias diana e inhiben la expresión del ARNm de MAPT. Como se demuestra en el presente documento, los oligonucleótidos inhiben la expresión génica de *MAPT* humano y de primates no humanos (NHP, por sus siglas en inglés) en tejido del SNC. Además, la expresión de ARNm de MAPT se redujo en el tejido del SNC asociado con la EA o parálisis supranuclear progresiva (PSP, por sus siglas en inglés) con oligonucleótidos dirigidos a ARNm de MAPT conjugados con N-acetilgalactosamina (GalNAc) y conjugados con lípidos. Sin estar ligado a ninguna teoría, los oligonucleótidos descritos en el presente documento son útiles para tratar una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT*.

[0006] En consecuencia, y en algunos aspectos, la descripción proporciona un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión génica de *MAPT*, comprendiendo el oligonucleótido una cadena de sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena de sentido y la cadena antisentido forman una región dúplex, en donde la cadena antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT de cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295, y en donde la región de complementariedad tiene una longitud de al menos alrededor de 15 nucleótidos contiguos.

[0007] En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, la cadena de sentido tiene una longitud de alrededor de 15 a alrededor de 50 nucleótidos. En algunos aspectos, la cadena de sentido tiene una longitud de 18 a 36 nucleótidos. En algunos aspectos, la cadena antisentido tiene una longitud de alrededor de 15 a alrededor de 30 nucleótidos. En algunos aspectos, la cadena antisentido tiene una longitud de 22 nucleótidos, en donde la cadena antisentido y la cadena de sentido forman una región dúplex de al menos alrededor de 19 nucleótidos de longitud, opcionalmente de al menos 20 nucleótidos de longitud. En algunos aspectos, la región de complementariedad tiene una longitud de al menos alrededor de 19 nucleótidos contiguos. En algunos aspectos, la región de complementariedad tiene una longitud de al menos alrededor de

20 nucleótidos contiguos.

[0008] En otros aspectos, la descripción proporciona un oligonucleótido de ARNi bc para reducir la expresión génica de *MAPT*, comprendiendo el oligonucleótido:

(i) una cadena antisentido de alrededor de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se selecciona de SEQ ID NO: 1296-1679, y

(ii) una cadena de sentido de alrededor de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido, en donde las cadenas antisentido y sentido son cadenas separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido.

[0009] En algunos aspectos, el extremo 3' de la cadena de sentido comprende un tallo-bucle establecido como S1-L-S2, en donde S1 es complementario de S2, y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3-5 nucleótidos de longitud. En algunos aspectos, el bucle L es un tribucle (triL) o un tetrabucle (tetraL). En algunos aspectos, L es un tetraL. En algunos aspectos, el tetraL comprende la secuencia 5'-GAAA-3'. En algunos aspectos, S1 y S2 tienen una longitud de alrededor de 1 a alrededor de 10 nucleótidos y tienen la misma longitud. En algunos aspectos, S1 y S2 tienen una longitud de 1 nucleótido, 2 nucleótidos, 3 nucleótidos, 4 nucleótidos, 5 nucleótidos, 6 nucleótidos, 7 nucleótidos, 8 nucleótidos, 9 nucleótidos o 10 nucleótidos. En algunos aspectos, S1 y S2 tienen una longitud de 6 nucleótidos. En algunos aspectos, el tallo-bucle comprende la secuencia 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 1680).

[0010] En otros aspectos, el oligonucleótido comprende un extremo romo. En algunos aspectos, el extremo romo comprende el extremo 3' de la cadena de sentido. En algunos aspectos, la cadena de sentido tiene alrededor de 20-22 nucleótidos. En algunos aspectos, la cadena de sentido tiene alrededor de 20 nucleótidos.

[0011] En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, la cadena antisentido comprende una secuencia con saliente en 3' de uno o más nucleótidos de longitud. En algunos aspectos, el saliente comprende nucleótidos de purina. En algunos aspectos, la secuencia saliente en 3’ tiene una longitud de 2 nucleótidos. En algunos aspectos, el saliente 3' se selecciona de AA, GG, AG y GA. En algunos aspectos, el saliente es GG o AA. En algunos aspectos, el saliente es GG.

[0012] En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, el oligonucleótido comprende al menos un nucleótido modificado. En algunos aspectos, el nucleótido modificado comprende una modificación 2'. En algunos aspectos, la modificación 2' es una modificación seleccionada de 2'-

aminoetilo (EA), 2'-fluoro (2'-F), 2'-O-metilo (2'-OMe), 2'-O-metoxietilo (2'-OME) y ácido 2'-desoxi-2'-fluoro-β-d-arabinonucleico (2'-FANA). En algunos aspectos, la modificación es una modificación 2' seleccionada de 2'-F y 2'-OMe. En algunos aspectos, alrededor de 18 % a alrededor de 23 %, o 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 % o 23 % de los nucleótidos de la cadena de sentido comprenden una modificación 2'-F. En otros aspectos, alrededor de 38 % a alrededor de 43 %, o 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 % o 43 % de los nucleótidos de la cadena de sentido comprenden una modificación 2'-F. En algunos aspectos, alrededor de 25 % a alrededor de 35 %, o 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 % o 35 % de los nucleótidos de la cadena antisentido comprenden una modificación 2'-F. En algunos aspectos, alrededor de 25 % a alrededor de 35 %, o 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 % o 35 % de los nucleótidos del oligonucleótido comprenden una modificación 2'-F. En algunos aspectos, alrededor de 35-45 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 % o 45 % de los nucleótidos del oligonucleótido comprenden una modificación 2'-F. En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende 20 nucleótidos con las posiciones 1-20 de 5' a 3', en donde cada una de las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 y 17 comprende una modificación 2'-F. En otros aspectos, la cadena de sentido comprende 36 nucleótidos con las posiciones 1-36 de 5' a 3', en donde cada una de las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 y 17 comprende una modificación 2'-F. En algunos aspectos, la cadena antisentido comprende 22 nucleótidos con posiciones 1-22 de 5' a 3', y en donde cada una de las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 16 y 19 comprende una modificación 2'-F. En algunos aspectos, los nucleótidos restantes comprenden una modificación 2'-OMe.

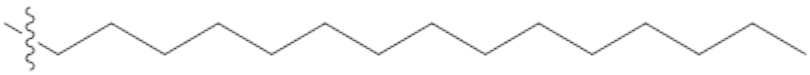
[0013] En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, el oligonucleótido comprende al menos un enlace entre nucleótidos. En algunos aspectos, el al menos un enlace entre nucleótidos modificado es un enlace fosforotioato. En algunos aspectos, la cadena antisentido comprende un enlace fosforotioato (i) entre las posiciones 1 y 2, y entre las posiciones 2 y 3; o (ii) entre las posiciones 1 y 2, entre las posiciones 2 y 3, y entre las posiciones 3 y 4, en donde las posiciones están numeradas 1-4 de 5' a 3'. En algunos aspectos, la cadena antisentido tiene una longitud de 22 nucleótidos y en donde la cadena antisentido comprende un enlace fosforotioato entre las posiciones 20 y 21 y entre las posiciones 21 y 22, en donde las posiciones están numeradas 1-22 de 5' a 3'. En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende un enlace fosforotioato entre las posiciones 1 y 2, en donde las posiciones están numeradas 1-2 de 5' a 3'. En algunos aspectos, la cadena de sentido tiene una longitud de 20 nucleótidos, y en donde la cadena de sentido comprende un enlace fosforotioato entre las posiciones 1 y 2, entre las posiciones 18 y 19 y entre las posiciones 19 y 20, en donde las posiciones están numeradas

1-20 de 5' a 3'.

[0014] En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, el carbono 4' del azúcar del nucleótido 5' de la cadena antisentido comprende un análogo de fosfato. En algunos aspectos, el análogo de fosfato es fosfonato de oximetilo, fosfonato de vinilo o fosfonato de malonilo, en donde opcionalmente el análogo de fosfato es un análogo de 4'-fosfato que comprende 4'-oximetilfosfonato.

[0015] En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, al menos un nucleótido del oligonucleótido se conjuga con uno o más ligandos dirigidos. En algunos aspectos, cada ligando de direccionamiento comprende un carbohidrato, aminoazúcar, lípido, colesterol o polipéptido. En algunos aspectos, el tallo-bucle comprende uno o más ligandos dirigidos conjugados con uno o más nucleótidos del tallo-bucle. En algunos aspectos, el uno o más ligandos dirigidos se conjugan con uno o más nucleótidos del bucle. En algunos aspectos, el bucle comprende 4 nucleótidos numerados 1-4 de 5' a 3', en donde cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 3 y 4 comprenden uno o más ligandos dirigidos, en donde los ligandos dirigidos son iguales o diferentes. En algunos aspectos, cada ligando de direccionamiento comprende un resto GalNAc. En algunos aspectos, el resto de GalNAc es un resto de GalNAc monovalente, un resto de GalNAc bivalente, un resto de GalNAc trivalente o un resto de GalNAc tetravalente. En algunos aspectos, hasta 4 nucleótidos de L de un tallo-bucle se conjugan cada uno con un resto de GalNAc monovalente.

[0016] En otros aspectos, el uno o más ligandos dirigidos es un resto lipídico. En algunos aspectos, el resto lipídico se conjuga con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunos aspectos, el resto lipídico es una cadena hidrocarbonada. En algunos aspectos, la cadena hidrocarbonada es una cadena hidrocarbonada C_8-C_{30}. En algunos aspectos, la cadena hidrocarbonada es una cadena hidrocarbonada C_{16}. En algunos aspectos, la cadena hidrocarbonada C_{16} está representada por:



. En algunos aspectos, el resto lipídico se conjuga con el carbono 2' del anillo de ribosa del nucleótido de extremo 5'.

[0017] En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, la región de complementariedad es completamente complementaria a la secuencia diana de ARNm de MAPT en las posiciones de nucleótidos 2-8 de la cadena antisentido, en donde las posiciones de nucleótidos están numeradas de 5' a 3'. En algunos aspectos, la región de complementariedad es completamente complementaria a la secuencia diana de ARNm de MAPT en las posiciones de nucleótidos 2-11 de la cadena antisentido, en donde las posiciones de nucleótidos están numeradas de 5' a 3'.

[0018] En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, la cadena de sentido comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 769-803 y 1681. En algunos aspectos, la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 804-838.

[0019] En algunos aspectos, la cadena de sentido y las cadenas antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 769 y 804, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 770 y 805, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 772 y 807, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 773 y 808, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 774 y 809, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 775 y 810, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;
i) SEQ ID NO: 777 y 812, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 778 y 813, respectivamente;
k) SEQ ID NO: 779 y 814, respectivamente;
l) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
m) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
n) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;
o) SEQ ID NO: 783 y 818, respectivamente;
p) SEQ ID NO: 784 y 819, respectivamente;
q) SEQ ID NO: 785 y 820, respectivamente;
r) SEQ ID NO: 786 y 821, respectivamente;
s) SEQ ID NO: 787 y 822, respectivamente;
t) SEQ ID NO: 788 y 823, respectivamente;
u) SEQ ID NO: 789 y 824, respectivamente;
v) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;
w) SEQ ID NO: 791 y 826, respectivamente;
x) SEQ ID NO: 792 y 827, respectivamente;
y) SEQ ID NO: 793 y 828, respectivamente;
z) SEQ ID NO: 794 y 829, respectivamente;
aa) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;
bb) SEQ ID NO: 796 y 831, respectivamente;

cc) SEQ ID NO: 797 y 832, respectivamente;
dd) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
ee) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;
ff) SEQ ID NO: 800 y 835, respectivamente;
gg) SEQ ID NO: 801 y 836, respectivamente;
hh) SEQ ID NO: 802 y 837, respectivamente;
ii) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y
jj) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente.

[0020] En algunos aspectos, la cadena de sentido y las cadenas antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:
a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
i) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente;
k) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente.

[0021] En algunos aspectos, la cadena de sentido y las cadenas antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:
a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y
g) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente.

[0022] En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 771, y la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 806. En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 780, y la cadena antisentido

comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 815. En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 781, y la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 816. En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 798, y la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 833. En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 799, y la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 834. En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 803, y la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 838. En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 1681, y la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 815.

[0023] En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, la cadena antisentido tiene una longitud de 22 nucleótidos. En algunos aspectos, la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de SEQ ID NO: 806, 815, 816, 833, 834 y 838. En algunos aspectos, la cadena de sentido tiene una longitud de 36 nucleótidos. En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de SEQ ID NO: 1130, 1095, 1096, 1119, 1120 y 1124. En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de SEQ ID NO: 771, 780, 781, 798, 799 y 803.

[0024] En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, la cadena de sentido comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 839-873 y 1682. En algunos aspectos, la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 874-908.

[0025] En algunos aspectos, la cadena de sentido y las cadenas antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas de:

a) SEQ ID NO: 839 y 874, respectivamente;

b) SEQ ID NO: 840 y 875, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 841 y 876, respectivamente;

d) SEQ ID NO: 842 y 877, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 843 y 878, respectivamente;

f) SEQ ID NO: 844 y 879, respectivamente;

g) SEQ ID NO: 845 y 880, respectivamente;

h) SEQ ID NO: 846 y 881, respectivamente;

i) SEQ ID NO: 847 y 882, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 848 y 883, respectivamente;
k) SEQ ID NO: 849 y 884, respectivamente;
l) SEQ ID NO: 850 y 885, respectivamente;
m) SEQ ID NO: 851 y 886, respectivamente;
n) SEQ ID NO: 852 y 887, respectivamente;
o) SEQ ID NO: 853 y 888, respectivamente;
p) SEQ ID NO: 854 y 889, respectivamente;
q) SEQ ID NO: 855 y 890, respectivamente;
r) SEQ ID NO: 856 y 891, respectivamente;
s) SEQ ID NO: 857 y 892, respectivamente;
t) SEQ ID NO: 858 y 893, respectivamente;
u) SEQ ID NO: 859 y 894, respectivamente;
v) SEQ ID NO: 860 y 895, respectivamente;
w) SEQ ID NO: 861 y 896, respectivamente;
x) SEQ ID NO: 862 y 897, respectivamente;
y) SEQ ID NO: 863 y 898, respectivamente;
z) SEQ ID NO: 864 y 899, respectivamente;
aa) SEQ ID NO: 865 y 900, respectivamente;
bb) SEQ ID NO: 866 y 901, respectivamente;
cc) SEQ ID NO: 867 y 902, respectivamente;
dd) SEQ ID NO: 868 y 903, respectivamente;
ee) SEQ ID NO: 869 y 904, respectivamente;
ff) SEQ ID NO: 870 y 905, respectivamente;
gg) SEQ ID NO: 871 y 906, respectivamente;
hh) SEQ ID NO: 872 y 907, respectivamente;
ii) SEQ ID NO: 873 y 908, respectivamente; y
jj) SEQ ID NO: 1682 y 885, respectivamente.

[0026] En otros aspectos, la cadena de sentido y las cadenas antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 860 y 895, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 865 y 900, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 868 y 903, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 869 y 904, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 873 y 908, respectivamente;

f) SEQ ID NO: 841 y 876, respectivamente;

g) SEQ ID NO: 846 y 881, respectivamente;

h) SEQ ID NO: 850 y 885, respectivamente;

i) SEQ ID NO: 851 y 886, respectivamente;

j) SEQ ID NO: 852 y 887, respectivamente; y

k) SEQ ID NO: 1682 y 885, respectivamente.

[0027] En determinados aspectos, la cadena de sentido y las cadenas antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 841 y 876, respectivamente;

b) SEQ ID NO: 850 y 885, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 851 y 886, respectivamente;

d) SEQ ID NO: 868 y 903, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 869 y 904, respectivamente;

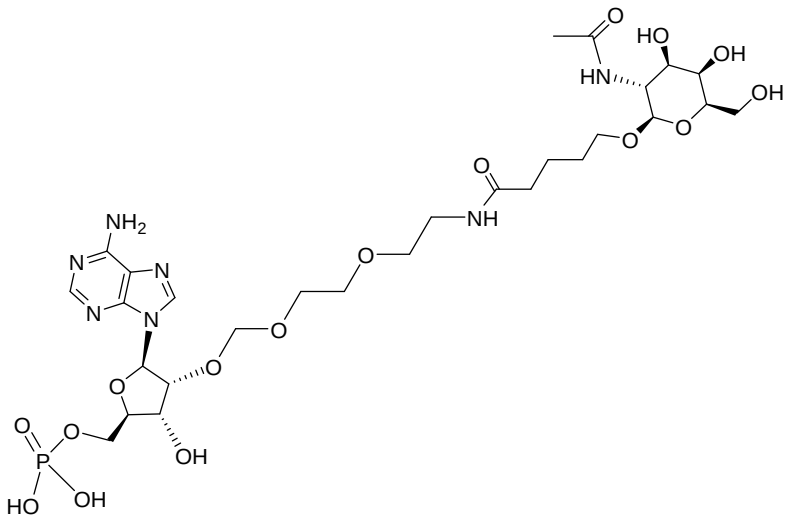
f) SEQ ID NO: 873 y 908, respectivamente; y

g) SEQ ID NO: 1682 y 885, respectivamente.

[0028] En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 841, y la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 876. En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 850, y la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 885. En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 851, y la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 886. En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 868, y la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 903. En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 869, y la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 904. En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 873, y la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 908. En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 1682, y la cadena antisentido comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 885.

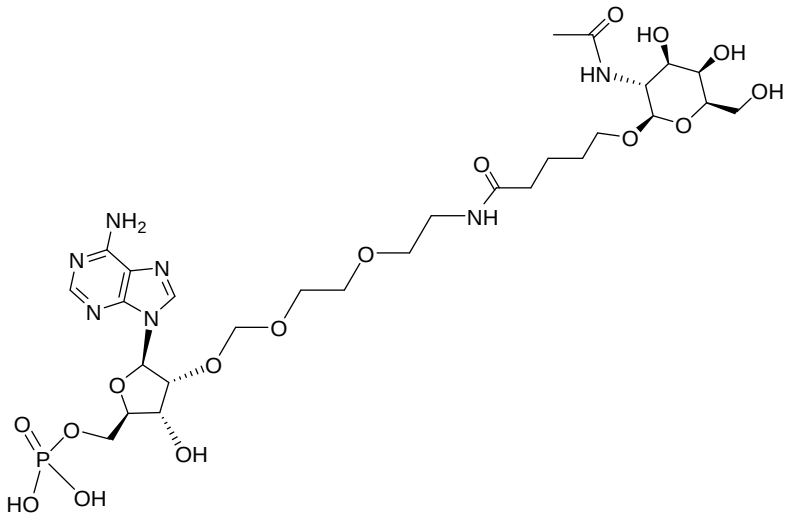
[0029] En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende la secuencia y todas las

modificaciones de 5'-[mAs][mG][fA][mG][fU][mG][mU][fG][mG][fA][mA][fA][fA][mA][fA][mA][fA][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademAGalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]-3' (SEQ ID NO: 841), y en donde la cadena antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[Mefosfonato-4O-mUs][fCs][fU][fU][fU][mU][fU][mU][mU][fU][mU][mC][mC][fA][mC][fA][mC][mU][fC][mUs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 876), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU=2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc =

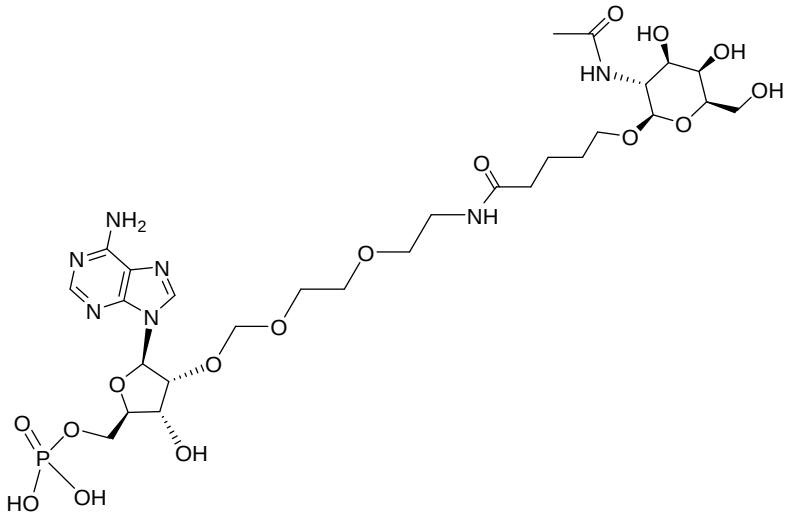


.

[0030] En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[mCs][mA][fG][mG][fU][mG][mG][fA][mA][fG][mU][fA][fA][mA][fA][mU][fC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]-3' (SEQ ID NO: 850), y en donde la cadena antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fA][fG][fA][mU][fU][mU][mU][fA][mC][mU][mU][fC][mC][fA][mC][mC][fU][mGs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 885), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU=2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc =

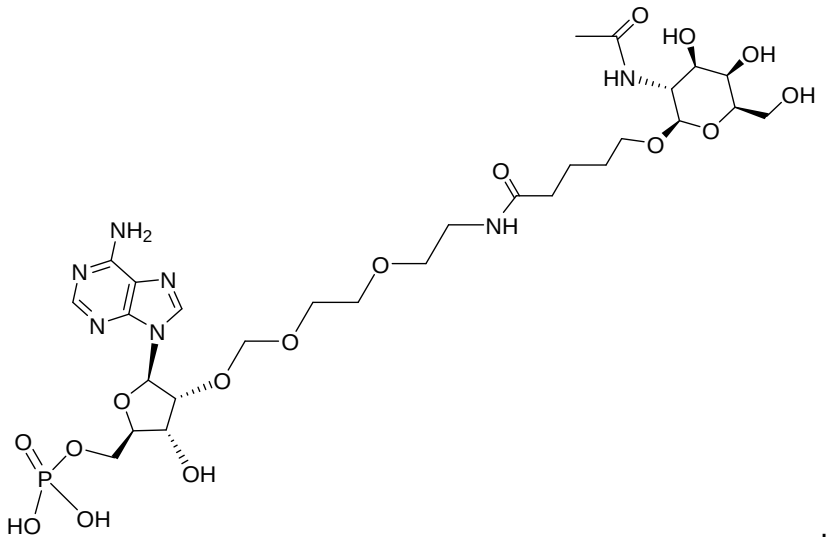


[0031] En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[mAs][mG][fG][mU][fG][mG][mA][fA][mG][fU][mA][fA][fA][mA][fU][mC][fU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]-3' (SEQ ID NO: 851), y en donde la cadena antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fC][fA][fG][mA][fU][mU][mU][fU][mA][mC][mU][fU][mC][fC][mA][mC][fC][mUs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 886), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU=2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc =



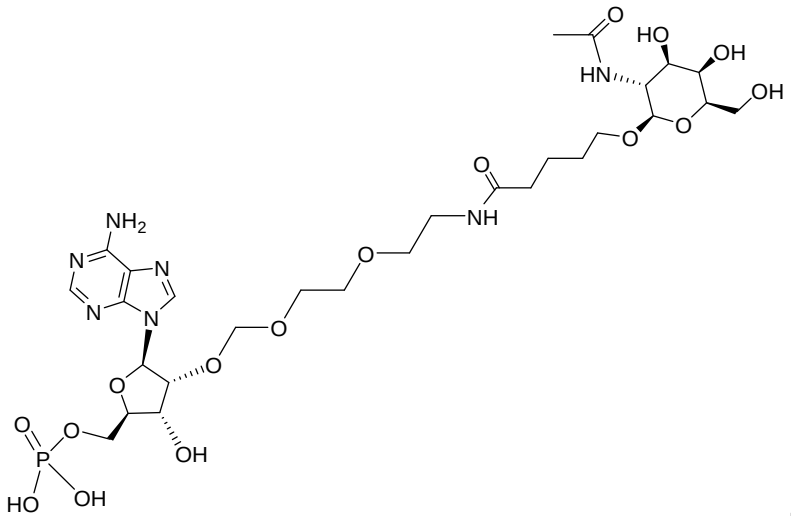
[0032] En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[mAs][mG][fG][mA][fA][mA][mU][fA][mA][fA][mA][fA][fG][mA][fU][mU][fG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-

GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]-3' (SEQ ID NO: 868), y en donde la cadena antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fU][fC][fA][mA][fU][mC][mU][fU][mU][mU][mU][fA][mU][fU][mU][mC][fC][mUs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 903), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU=2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc =

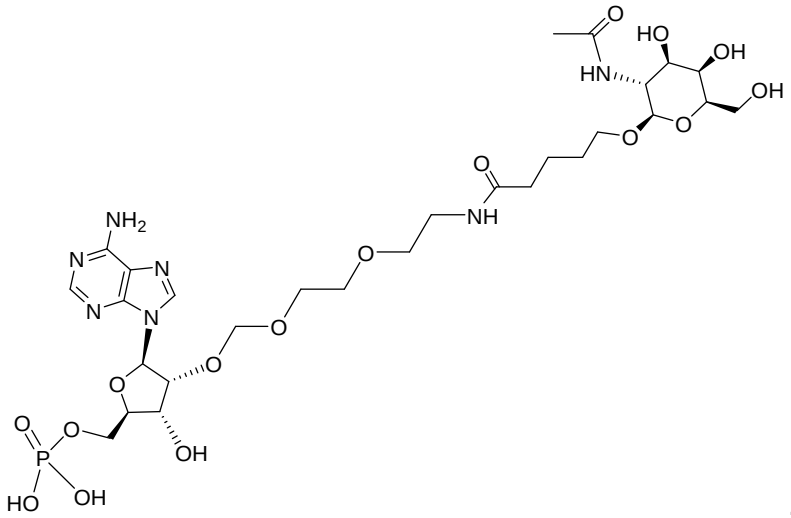


.

[0033] En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[mGs][mG][fA][mA][fA][mU][mA][fA][mA][fA][mA][fG][fA][mU][fU][mG][fA][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]-3' (SEQ ID NO: 869), y en donde la cadena antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fU][fU][fC][mA][fA][mU][mC][fU][mU][mU][mU][fU][mA][fU][mU][mU][fC][mCs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 904), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU=2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc =

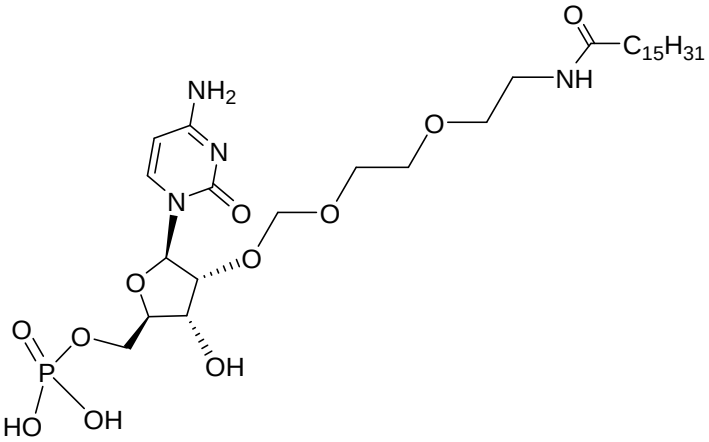


[0034] En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[mAs][mU][fA][mA][fA][mA][mA][fG][mA][fU][mU][fG][fA][mA][fA][mC][fC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]-3' (SEQ ID NO: 873), y en donde la cadena antisentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fG][fG][fG][mU][fU][mU][mC][fA][mA][mU][mC][fU][mU][fU][mU][mU][fA][mUs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 908), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU=2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y en donde ademA-GalNAc =



[0035] En algunos aspectos, la cadena de sentido comprende la secuencia y todas las modificaciones de 5'-[ademCs-C_{16}][mA][fG][mG][fU][mG][mG][fA][mA][fG][mU][fA][fA][mA][fA][mU][fC][mUs][mGs][mA]-3' (SEQ ID NO: 1682), y en donde la cadena antisentido comprende la secuencia y todas las

modificaciones de 5'-[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fA][fG][fA][mU][fU][mU][mU][fA][mC][mU][mU][fC][mC][fA][mC][mC][fU][mGs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 885), en donde mC, mA, mG, mU = 2'-OMe ribonucleósidos; fA, fC, fG, fU=2'-F ribonucleósidos; s = fosforotioato, y [ademCs-C_{16}]= citosina conjugada con cadena de hidrocarbonada C_{16}:



[0036] En algunos aspectos, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un oligonucleótido de ARNi descrito en el presente documento y un portador, agente de administración o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0037] En otros aspectos, la descripción proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT*, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligonucleótido de ARNi descrito en el presente documento, o una composición farmacéutica del mismo, de ese modo tratando al sujeto.

[0038] En aspectos adicionales, la descripción proporciona un método para administrar un oligonucleótido a un sujeto, comprendiendo el método administrar una composición farmacéutica descrita en el presente documento al sujeto.

[0039] En aún otros aspectos, la descripción proporciona un método para reducir la expresión génica de *MAPT* en una célula, una población de células o un sujeto, comprendiendo el método el paso de:

i. poner en contacto la célula o la población de células con un oligonucleótido de ARNi o una composición farmacéutica descrita en el presente documento; o

ii. administrar al sujeto un oligonucleótido de ARNi o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

[0040] En algunos aspectos, reducir la expresión génica de *MAPT* comprende reducir una cantidad o nivel de ARNm de MAPT, una cantidad o nivel de proteína Tau, o ambos. En algunos

aspectos, un oligonucleótido de ARNi o una composición farmacéutica descritos en el presente documento el sujeto tiene una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT*. En algunos aspectos, la enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT* es EA, demencia frontotemporal (FTD), PSP, EP, enfermedades asociadas a la proteína tau, tauopatía primaria relacionada con la edad, encefalopatía traumática crónica, degeneración corticobasal, enfermedad de lytico-bodig, ganglioglioma, meningioangiomatosis, parkinsonismo postencefalítico o panencefalitis esclerosante subaguda.

[0041] En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, la expresión génica de *MAPT* se reduce en el tejido de una o más regiones del SNC, en donde el tejido está asociado con la EA. En algunos aspectos, el tejido asociado con la EA se selecciona de: corteza prefrontal, corteza motora, corteza temporal, corteza parietal e hipocampo. En algunos aspectos, la expresión génica de *MAPT* se reduce en tejido de una o más regiones del SNC, en donde el tejido está asociado con PSP. En algunos aspectos, el tejido asociado con PSPy se selecciona de: núcleo caudado, globo pálido, tálamo, tegmento del mesencéfalo, sustancia negra, protuberancia, sustancia blanca del cerebelo, núcleo dentado del cerebelo, bulbo raquídeo, médula espinal cervical, médula espinal torácica y médula espinal lumbar. En algunos aspectos, la expresión génica de *MAPT* se reduce en una o más regiones del SNC seleccionadas de: médula espinal cervical, médula espinal torácica, médula espinal lumbar, corteza frontal, corteza temporal, cerebelo, mesencéfalo, corteza occipital, corteza parietal, hipocampo, núcleo caudado, tálamo, tronco encefálico, corteza motora, globo pálido, tegmento del mesencéfalo, sustancia negra, protuberancia, sustancia blanca cerebelosa y núcleo dentado cerebeloso.

[0042] En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, el oligonucleótido de ARNi o la composición farmacéutica se administra en combinación con una segunda composición o agente terapéutico.

[0043] En otros aspectos, la descripción proporciona el uso de un oligonucleótido de ARNi o una composición farmacéutica descrita en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT*.

[0044] En aspectos adicionales, la descripción proporciona un oligonucleótido de ARNi o una composición farmacéutica descrita en el presente documento para su uso, o adaptable para su uso, en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT*.

[0045] En algunos aspectos, la descripción proporciona un kit que comprende un oligonucleótido de ARNi descrito en este documento, un portador farmacéuticamente aceptable opcional y un

prospecto que comprende instrucciones para la administración a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT*.

[0046] En cualquiera de los aspectos anteriores o relacionados, la enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT* es EA, FTD, PSP, EP, enfermedades asociadas a la proteína tau, tauopatía primaria relacionada con la edad, encefalopatía traumática crónica, degeneración corticobasal, enfermedad de lytico-bodig, ganglioglioma, meningioangiomatosis, parkinsonismo postencefalítico o panencefalitis esclerosante subaguda.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0047] Las ventajas, efectos, características y objetos distintos de los expuestos anteriormente se harán más evidentes cuando se tome en cuenta la descripción detallada a continuación. Tal descripción detallada se refiere a las siguientes figuras, donde:

[0048] las FIG. 1A y 1B proporcionan gráficos que representan el porcentaje (%) de ARNm de MAPT humana que permanece en el hígado de ratones que expresan exógenamente *MAPT* humana (modelo de inyección hidrodinámica) después del tratamiento con oligonucleótidos de MAPT conjugada con GalNAc específicos para *MAPT* humana (Hs) o humana y *MAPT* de NHP (Hs-Mf; "doble-común"). A los ratones CD-1 se les dosificó por vía subcutánea 3 mg/kg del oligonucleótido dirigido a *MAPT* conjugado con GalNAc indicado formulado en PBS. Cuatro días después de la dosis, a los ratones se les inyectó hidrodinámicamente (HDI) un plásmido de ADN que codifica *MAPT* humana. El nivel de ARNm de MAPT humana se determinó a partir de hígados recogidos 18 horas más tarde.

[0049] Las FIG. 2A y 2B proporcionan gráficos que representan la respuesta a la dosis de oligonucleótidos dirigidos a *MAPT* conjugada con GalNAc seleccionados en función de la eficacia inhibidora que se muestra en las FIG. 1A-1B además de oligonucleótidos dirigido a *MAPT* conjugados con GalNAc específicos para *MAPT* humana (Hs), NHP (Mf) y murina (Mm). El porcentaje (%) de ARNm de MAPT que quedaba en el tejido hepático se midió en ratones CD-1 HDI como se describe en las FIG. 1A-1B. Después de la inyección con 0,3 mg/kg, 1,0 mg/kg o 3,0 mg/kg del oligonucleótido dirigido a *MAPT* conjugado con GalNAc indicado, se determinó el porcentaje (%) de ARNm restante en dos cohortes, FIG. 2A (Conjunto I) y FIG. 2B (Conjunto II). Hs = la construcción es específica de MAPT humano; Hs-Mf = la construcción es específica de MAPT humana y de mono.

[0050] Las FIG. 3A-3M proporcionan gráficos que representan el porcentaje (%) de ARNm de MAPT humana que permanece en el SNC de NHP después del tratamiento con oligonucleótidos dirigidos a *MAPT* conjugados con GalNAc. Los NHP se dosificaron mediante inyección

intracisterna magna (icm) con 50 mg del oligonucleótido dirigido a *MAPT* conjugado con GalNAc indicado formulado en líquido cefalorraquídeo artificial (LCRa) en los días 0 y 7 del estudio. El nivel de ARNm de MAPT se determinó en relación con el porcentaje (%) de ARNm de MAPT restante en animales tratados con LCRa. Los tejidos del SNC medidos incluyeron médula espinal cervical (FIG. 3A), médula espinal torácica (FIG. 3B), médula espinal lumbar (FIG. 3C), corteza frontal (FIG. 3D), corteza temporal (FIG. 3E), cerebelo (FIG. 3F), mesencéfalo (FIG. 3G), corteza occipital (FIG. 3H), corteza parietal (FIG. 3I), hipocampo (FIG. 3J), núcleo caudado (FIG. 3K), tálamo (FIG. 3L) y tronco encefálico (FIG. 3M).

[0051] Las FIG. 4A-4B proporcionan esquemas de un oligonucleótido de ARNi conjugado con lípidos (FIG. 4A) y un oligonucleótido de ARNi conjugado con GalNAc (FIG. 4B).

[0052] Las FIG. 5A-5B proporcionan gráficos que representan el porcentaje (%) de ARNm de MAPT de NHP (Mf) restante (FIG. 5A) y la concentración de oligonucleótido (FIG. 5B) en tejido del SNC asociado con AD. Los NHP se administraron por vía intratecal MAPT-2357 conjugada con un lípido C_{16} o GalNAc, como se muestra en los patrones de modificación de las FIG. 4A-4B. El tejido se recogió y analizó 28 días después de la administración del oligonucleótido indicado.

[0053] Las FIG. 6A-6B proporcionan gráficos que representan el porcentaje (%) de ARNm de MAPT de NHP (Mf) restante (FIG. 6A) y la concentración de oligonucleótido (FIG. 6B) en tejido del SNC asociado con PSP. Los NHP se administraron por vía intratecal MAPT-2357 conjugada con un lípido C_{16} o GalNAc, como se muestra en los patrones de modificación de las FIG. 4A-4B. El tejido se recogió y analizó 28 días después de la administración del oligonucleótido indicado.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0054] De acuerdo con algunos aspectos, la descripción proporciona oligonucleótidos tales como oligonucleótidos de ARNi que reducen la expresión génica de *MAPT* en el SNC. En algunas modalidades, los oligonucleótidos proporcionados en el presente documento están diseñados para tratar enfermedades asociadas con la expresión génica de *MAPT* en el SNC. En algunos aspectos, la descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad asociada con *MAPT* mediante la reducción de la expresión génica de *MAPT* en las células (*p. ej*., células del SNC).

Inhibidores de oligonucleótidos de la expresión génica de *MAPT*

[0055] La descripción proporciona, *entre otros,* oligonucleótidos que inhiben la expresión génica de *MAPT* (*p. ej.*, oligonucleótidos de ARNi). En algunas modalidades, el oligonucleótido que inhibe la expresión génica de *MAPT* se dirige a un ARNm de MAPT.

Secuencias de direccionamiento de MAPT

[0056] En algunas modalidades, un oligonucleótido del presente documento (*p. ej*., un oligonucleótido de ARNi) se dirige a una secuencia diana que comprende un ARNm de MAPT. En algunas modalidades, el oligonucleótido se dirige a una secuencia diana dentro de una secuencia de ARNm de MAPT.

[0057] En algunas modalidades, el oligonucleótido corresponde a una secuencia diana dentro de una secuencia de ARNm de MAPT. En algunas modalidades, el oligonucleótido, o una porción, fragmento o cadena del mismo (*p. ej*., una cadena antisentido o una cadena guía de un oligonucleótido de ARNi) se une o hibrida con una secuencia diana que comprende ARNm de MAPT, inhibiendo así la expresión génica de *MAPT*.

[0058] En algunas modalidades, el oligonucleótido se dirige a una secuencia diana de *MAPT* con el fin de inhibir la expresión génica de *MAPT in vivo*. En algunas modalidades, la cantidad o el grado de inhibición de la expresión génica de *MAPT* por el oligonucleótido dirigido a una secuencia diana de *MAPT* se correlaciona con la potencia del oligonucleótido. En algunas modalidades, la cantidad o el alcance de la expresión génica de *MAPT* por el oligonucleótido dirigido a una secuencia diana de *MAPT* se correlaciona con la cantidad o el alcance del beneficio terapéutico en un sujeto o paciente que tiene una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT* tratado con el oligonucleótido.

[0059] En algunas modalidades, una cadena de sentido del oligonucleótido comprende una secuencia diana de *MAPT*. En algunas modalidades, una porción o región de la cadena de sentido del oligonucleótido (*p. ej*., un oligonucleótido de ARNi) comprende una secuencia diana de *MAPT*. En algunas modalidades, la secuencia diana de *MAPT* comprende, o consiste en, una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295. En algunas modalidades, la secuencia diana de *MAPT* comprende, o consiste en, una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1125, 1127, 1130, 1019, 1031, 1044, 1064, 1065, 1067, 1083, 915, 1095, 1096, 1102, 1110, 923, 925, 1025, 1039, 1049, 1061, 1070, 1072, 1075, 1081, 1108, 1111, 1114, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, y 924. En algunas modalidades, la secuencia diana de *MAPT* comprende, o consiste en, una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1061, 1108, 1119, 1120, 1124, 1130, 1065, 1095, 1096, y 1102. En algunas modalidades, la secuencia diana de *MAPT* comprende, o consiste en, una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1130, 1095, 1096, 1119, 1120, y 1124. En algunas modalidades, la secuencia diana de *MAPT* comprende la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 1130. En algunas modalidades, la secuencia diana de *MAPT* comprende la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 1095. En algunas modalidades, la secuencia diana de

MAPT comprende la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 1096. En algunas modalidades, la secuencia diana de *MAPT* comprende la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 1119. En algunas modalidades, la secuencia diana de MAPT comprende la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 1120. En algunas modalidades, la secuencia diana de *MAPT* comprende la secuencia de nucleótidos establecida en SEQ ID NO: 1124.

Secuencias dirigidas a ARNm de MAPT

[0060] En algunas modalidades, un oligonucleótido del presente documento (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) tiene una región de complementariedad con el ARNm de MAPT (p. ej., dentro de una secuencia diana del ARNm de MAPT) con el fin de dirigirse al ARNm en las células e inhibir su expresión. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia diana de ARNm de MAPT (p. ej., una cadena antisentido o una cadena guía de un oligonucleótido bc como un oligonucleótido de ARNi) que tiene una región de complementariedad que se une o se hibrida con una secuencia diana de MAPT mediante emparejamiento de bases complementario (Watson-Crick). La secuencia de direccionamiento o la región de complementariedad generalmente tiene una longitud y un contenido de bases adecuados para permitir la unión o la hibridación del oligonucleótido (o una cadena de este) con el ARNm de MAPT con el fin de inhibir su expresión. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene una longitud de al menos alrededor de 12, al menos alrededor de 13, al menos alrededor de 14, al menos alrededor de 15, al menos alrededor de 16, al menos alrededor de 17, al menos alrededor de 18, al menos alrededor de 19, al menos alrededor de 20, al menos alrededor de 21, al menos alrededor de 22, al menos alrededor de 23, al menos alrededor de 24, al menos alrededor de 25, al menos alrededor de 26, al menos alrededor de 27, al menos alrededor de 28, al menos alrededor de 29 o al menos alrededor de 30 nucleótidos. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o al menos 20 nucleótidos. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene alrededor de 12 a alrededor de 30 (por ejemplo, de 12 a 30, de 12 a 22, de 15 a 25, de 17 a 21, de 18 a 27, de 19 a 27 o de 15 a 30) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o la región de complementariedad tiene una longitud de alrededor de 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, o 30 nucleótidos. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o la región de complementariedad tiene una longitud de 18 nucleótidos. En

algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o la región de complementariedad tiene una longitud de 19 nucleótidos. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o la región de complementariedad tiene una longitud de 20 nucleótidos. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o la región de complementariedad tiene una longitud de 21 nucleótidos. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o la región de complementariedad tiene una longitud de 22 nucleótidos. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o la región de complementariedad tiene una longitud de 23 nucleótidos. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o la región de complementariedad tiene una longitud de 24 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia diana o región de complementariedad complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295, y la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene una longitud de 18 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia diana o región de complementariedad complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295, y la secuencia diana o región de complementariedad tiene una longitud de 19 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia diana o región de complementariedad complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, y la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene una longitud de 20 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia diana o región de complementariedad complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, y la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene una longitud de 21 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia diana o región de complementariedad complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, y la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene una longitud de 22 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia diana o región de complementariedad complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, y la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene una longitud de 23 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia diana o región de complementariedad complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384, y la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad tiene una longitud de 24 nucleótidos.

[0061] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad (p. ej., una cadena antisentido o una cadena guía de un oligonucleótido bc) que es completamente complementaria a una secuencia diana de ARNm de MAPT. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región

de complementariedad es parcialmente complementaria con una secuencia diana de ARNm de MAPT. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es completamente complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es parcialmente complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es completamente complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1125, 1127, 1130, 1019, 1031, 1044, 1064, 1065, 1067, 1083, 915, 1095, 1096, 1102, 1110, 923, 925, 1025, 1039, 1049, 1061, 1070, 1072, 1075, 1081, 1108, 1111, 1114, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, o 924. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es parcialmente complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1125, 1127, 1130, 1019, 1031, 1044, 1064, 1065, 1067, 1083, 915, 1095, 1096, 1102, 1110, 923, 925, 1025, 1039, 1049, 1061, 1070, 1072, 1075, 1081, 1108, 1111, 1114, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, o 924. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es completamente complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1061, 1108, 1119, 1120, 1124, 1130, 1065, 1095, 1096 o 1102. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es parcialmente complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1061, 1108, 1119, 1120, 1124, 1130, 1065, 1095, 1096 o 1102. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es completamente complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1130, 1095, 1096, 1119, 1120, y 1124. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es parcialmente complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1130, 1095, 1096, 1119, 1120, y 1124. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es completamente complementaria a la secuencia establecida en SEQ ID NO: 1130. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es completamente complementaria a la secuencia establecida en SEQ ID NO: 1095. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es completamente complementaria a la secuencia establecida en SEQ ID NO: 1096. En algunas

modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es completamente complementaria a la secuencia establecida en SEQ ID NO: 1119. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es completamente complementaria a la secuencia establecida en SEQ ID NO: 1120. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es completamente complementaria a la secuencia establecida en SEQ ID NO: 1124. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que es parcialmente complementaria a una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1130. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es parcialmente complementaria a la secuencia de SEQ ID NO: 1095. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es parcialmente complementaria a la secuencia de SEQ ID NO: 1096. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es parcialmente complementaria a la secuencia de SEQ ID NO: 1119. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es parcialmente complementaria a la secuencia de SEQ ID NO: 1120. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es parcialmente complementaria a la secuencia de SEQ ID NO: 1124.

[0062] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos que comprende un ARNm de MAPT, en donde la secuencia contigua de nucleótidos tiene una longitud de alrededor de 12 a alrededor de 30 nucleótidos (por ejemplo, una longitud de 12 a 30, 12 a 28, 12 a 26, 12 a 24, 12 a 20, 12 a 18, 12 a 16, 14 a 22, 16 a 20, 18 a 20 o 18 a 19 nucleótidos). En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos que comprende un ARNm de MAPT, en donde la secuencia contigua de nucleótidos tiene una longitud de 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos que comprende un ARNm de MAPT, en donde la secuencia contigua de nucleótidos tiene una longitud de 19 nucleótidos.En algunas modalidades, el oligonucleótido

comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos que comprende un ARNm de MAPT, en donde la secuencia contigua de nucleótidos tiene una longitud de 20 nucleótidos.

[0063] En algunas modalidades, los oligonucleótidos comprenden una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295, opcionalmente donde la secuencia contigua de nucleótidos tiene una longitud de 19 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1125, 1127, 1130, 1019, 1031, 1044, 1064, 1065, 1067, 1083, 915, 1095, 1096, 1102, 1110, 923, 925, 1025, 1039, 1049, 1061, 1070, 1072, 1075, 1081, 1108, 1111, 1114, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, y 924, opcionalmente en donde la secuencia contigua de nucleótidos tiene una longitud de 19 nucleótidos. En algunas modalidades, los oligonucleótidos comprenden una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1061, 1108, 1119, 1120, 1124, 1130, 1065, 1095, 1096, y 1102, opcionalmente donde la secuencia contigua de nucleótidos tiene una longitud de 19 nucleótidos. En algunas modalidades, los oligonucleótidos comprenden una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de las SEQ ID NO: 1130, 1095, 1096, 1119, 1120, y 1124, opcionalmente donde la secuencia contigua de nucleótidos tiene una longitud de 19 nucleótidos.

[0064] En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad del oligonucleótido es complementaria a los nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295 y se extiende por toda la longitud de la cadena antisentido. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad del oligonucleótido es complementaria a los nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295 y extiende una porción de toda la longitud de una cadena antisentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una región de complementariedad (por ejemplo, en una cadena antisentido de un oligonucleótido bc) que es al menos parcialmente (por ejemplo, completamente) complementaria a un tramo contiguo de nucleótidos que se extienden a los nucleótidos 1-20 de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad del oligonucleótido es complementaria a los nucleótidos contiguos de una

secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384 y se extiende por toda la longitud de una cadena antisentido. En algunas modalidades, la región de complementariedad del oligonucleótido es complementaria a los nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384 y extiende una porción de la longitud completa de una cadena antisentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende la región de complementariedad (por ejemplo, en una cadena antisentido de un oligonucleótido bc) que es al menos parcialmente (por ejemplo, completamente) complementaria a un tramo contiguo de nucleótidos que se extienden a los nucleótidos 1-19 de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384.

[0065] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que tiene uno o más pares de bases (pb) que no se emparejan con la secuencia diana del ARNm de MAPT correspondiente. En algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o la región de complementariedad tiene hasta alrededor de 1, hasta alrededor de 2, hasta alrededor de 3, hasta alrededor de 4, hasta alrededor de 5, etc., desemparejamientos con la secuencia diana de ARNm de MAPT correspondiente, siempre que se mantenga la capacidad de la secuencia de direccionamiento o la región de complementariedad para unirse o hibridarse con un ARNm de MAPT en condiciones de hibridación apropiadas y/o que se mantenga la capacidad del oligonucleótido para reducir o inhibir la expresión génica de *MAPT*. Alternativamente, en algunas modalidades, la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad comprende no más de 1, no más de 2, no más de 3, no más de 4 o no más de 5 desemparejamientos con la secuencia diana de ARNm de MAPT correspondiente siempre que se mantenga la capacidad de la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad para unirse o hidridarse con el ARNm de MAPT en condiciones de hibridación apropiadas y/o se mantenga la capacidad del oligonucleótido para inhibir la expresión génica de *MAPT*. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que tiene 1 desemparejamiento con la secuencia diana correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que tiene 2 desemparejamientos con la secuencia diana correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que tiene 3 desemparejamientos con la secuencia diana correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad que tiene 4 desemparejamientos con la secuencia diana correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o

región de complementariedad que tiene 5 desemparejamientos con la secuencia diana correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o región de complementariedad de más de un desemparejamiento (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más desemparejamientos) con la secuencia diana correspondiente, en donde al menos 2 (por ejemplo, la totalidad) de los desemparejamientos se colocan consecutivamente (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más desemparejamientos seguidos), o en donde los desemparejamientos se intercalan en cualquier posición a lo largo de la secuencia de direccionamiento o la región de complementariedad. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad de más de un desemparejamiento (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más desemparejamientos) con la secuencia diana correspondiente, en donde al menos 2 (por ejemplo, la totalidad) de los desemparejamientos se colocan consecutivamente (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más desemparejamientos seguidos), o en donde al menos uno o más pares de bases no desemparejados están ubicados entre los desemparejamientos, o una combinación de estos.

[0066] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener hasta alrededor de 1, hasta alrededor de 2, hasta alrededor de 3, hasta alrededor de 4, hasta alrededor de 5, *etc.* desemparejamientos con la secuencia diana de ARNm de MAPT correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener no más de 1, no más de 2, no más de 3, no más de 4 o no más de 5 desemparejamientos con la secuencia diana de ARNm de MAPT correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1125, 1127, 1130, 1019, 1031, 1044, 1064, 1065, 1067, 1083, 915, 1095, 1096, 1102, 1110, 923, 925, 1025, 1039, 1049, 1061, 1070, 1072, 1075, 1081, 1108, 1111, 1114, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, y 924, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener hasta alrededor de 1, hasta alrededor de 2, hasta alrededor de 3, hasta alrededor de 4, hasta alrededor de 5, *etc.* desemparejamientos con la secuencia diana de ARNm de MAPT correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de

complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1125, 1127, 1130, 1019, 1031, 1044, 1064, 1065, 1067, 1083, 915, 1095, 1096, 1102, 1110, 923, 925, 1025, 1039, 1049, 1061, 1070, 1072, 1075, 1081, 1108, 1111, 1114, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, y 924, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener no más de 1, no más de 2, no más de 3, no más de 4, o no más de 5 desemparejamientos con la secuencia diana de ARNm de MAPT correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1061, 1108, 1119, 1120, 1124, 1130, 1065, 1095, 1096, y 1102, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener hasta alrededor de 1, hasta alrededor de 2, hasta alrededor de 3, hasta alrededor de 4, hasta alrededor de 5, *etc.* desemparejamientos con la secuencia diana de ARNm de MAPT correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1061, 1108, 1119, 1120, 1124, 1130, 1065, 1095, 1096, y 1102, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener no más de 1, no más de 2, no más de 3, no más de 4 o no más de 5 desemparejamientos con la secuencia diana de ARNm de MAPT correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1130, 1095, 1096, 1119, 1120, y 1124, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener hasta alrededor de 1, hasta alrededor de 2, hasta alrededor de 3, hasta alrededor de 4, hasta alrededor de 5, *etc.* desemparejamientos con la secuencia diana de ARNm de MAPT correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1130, 1095, 1096, 1119, 1120, y 1124, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener no más de 1, no más de 2, no más de 3, no más de 4 o no más de 5 desemparejamientos con la secuencia diana de ARNm de MAPT correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1095, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener hasta alrededor de 1, hasta alrededor de 2, hasta alrededor de 3, hasta alrededor de 4, hasta alrededor de 5, *etc.*

desemparejamientos con la secuencia diana de ARNm de MAPT correspondiente. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1095, en donde la secuencia de direccionamiento o región de complementariedad puede tener no más de 1, no más de 2, no más de 3, no más de 4 o no más de 5 desemparejamientos con la secuencia diana de ARNm de MAPT correspondiente.

Tipos de oligonucleótidos

[0067] Una variedad de tipos y/o estructuras de oligonucleótidos son útiles para dirigir el ARNm de MAPT en los métodos del presente documento que incluyen, entre otros, oligonucleótidos de ARNi. Cualquiera de los tipos de oligonucleótidos descritos en el presente documento o en cualquier otro lugar se contemplan para su uso como marco para incorporar una secuencia de direccionamiento de ARNm de MAPT en el presente documento con el fin de inhibir la expresión génica de *MAPT*.

[0068] En algunas modalidades, los oligonucleótidos de la presente inhiben la expresión génica de *MAPT* al unirse a las vías de ARN de interferencia (ARNi) anteriormente o posteriormente a la participación de Dicer (p. ej. un oligonucléotido de ARNi). Por ejemplo, se han desarrollado oligonucleótidos de ARNi donde cada cadena tiene tamaños de alrededor de 19-25 nucleótidos con al menos un saliente en 3’ de alrededor de 1 a alrededor de 5 nucleótidos (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.° 8,372,968). También se han desarrollado oligonucleótidos más largos que Dicer procesa para generar productos de ARNi activos (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.° 8,883,996). Un trabajo posterior produjo oligonucleótidos bc extendidos donde al menos un extremo de al menos una cadena se extiende más allá de una región de direccionamiento dúplex, incluidas las estructuras donde una de las cadenas incluye una estructura tetraL de estabilización termodinámica (véase, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.° 8,513,207 y 8,927,705, así como también la publicación de solicitud de patente internacional n.° WO 2010/033225). Tales estructuras pueden incluir extensiones monocatenarias (mc) (en uno o ambos lados de la molécula) así como extensiones bc.

[0069] En algunas modalidades, el oligonucleótido interactúa con la vía de ARNi posterior respecto a la participación de Dicer (por ejemplo, escisión de Dicer). En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene un saliente (por ejemplo, de 1, 2 o 3 nucleótidos de longitud) en el extremo 3’ de la cadena de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido de 21 nucleótidos que es antisentido con respecto a un ARNm diana (por ejemplo,

ARNm de MAPT) y una cadena de sentido complementaria, en la que ambas cadenas se hibridan para formar un dúplex de 19 pb y salientes de 2 nucleótidos en cualquiera de los extremos 3' o en ambos. También se contemplan diseños de oligonucleótidos más largos que incluyen oligonucleótidos que tienen una cadena antisentido de 23 nucleótidos y una cadena de sentido de 21 nucleótidos, donde hay un extremo romo en el lado derecho del oligonucleótido (extremo 3’ de la cadena de sentido/extremo 5' de la cadena antisentido) y un saliente de la cadena guía 3’ de dos nucleótidos en el lado izquierdo del oligonucleótido (extremo 5' de la cadena de sentido/extremo 3’ de la cadena antisentido). En dichas moléculas, hay una región dúplex de 21 pb. Véase, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.° 9,012,138; 9,012,621 y 9,193,753.

[0070] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende cadenas de sentido y antisentido que tienen ambas una longitud en el intervalo de alrededor de 17 a alrededor de 36 (por ejemplo, 17 a 26, 20 a 25 o 21 a 23) nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido de 19 a 30 nucleótidos de longitud y una cadena de sentido de 19 a 50 nucleótidos de longitud, donde las cadenas antisentido y sentido son cadenas separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1 a 4 nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido y antisentido que tienen una longitud de alrededor de 19 a 22 nucleótidos. En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido tienen la misma longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende cadenas de sentido y antisentido, de manera que hay un saliente 3’ en la cadena de sentido o en la cadena antisentido, o tanto en la cadena de sentido como en la antisentido. En algunas modalidades, para los oligonucleótidos que tienen cadenas de sentido y antisentido que están ambas en el rango de alrededor de 21-23 nucleótidos de longitud, un saliente 3' en el sentido, antisentido o ambos es de 1 o 2 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene una cadena guía de 22 nucleótidos y una cadena pasajera de 20 nucleótidos, donde hay un extremo romo en el lado derecho de la molécula (extremo 3' de la cadena pasajera/extremo 5' de la cadena guía) y un saliente de la cadena guía 3' de 2 nucleótidos en el lado izquierdo de la molécula (extremo 5' de la cadena pasajera/extremo 3' de la cadena guía). En dichas moléculas, hay una región dúplex de 20 pb.

[0071] Otros diseños de oligonucleótidos para usar con las composiciones y métodos de este documento incluyen: ARNip de 16 mer (*ver*, *p. ej.*, NUCLEIC ACIDS IN CHEMISTRY AND BIOLOGY, Blackburn (ed.), Royal Society of Chemistry, 2006), ARNhp (*p. ej.*, que tienen 19 pb o tallos más cortos; *ver*, *p. ej.*, Moore *et al.* (2010) METHODS MOL. BIOL. 629:141-58), ARNip romos (*p. ej.*, de 19 pb de longitud; *ver*, *p. ej.*, Kraynack & Baker (2006) *RNA* 12:163-76), ARNip asimétricos (ARNia; *ver*, *p. ej.*, Sun *et al.* (2008) NAT. BIOTECHNOL. 26:1379-82), ARNip asimétrico

de dúplex más corto (*ver*, *p. ej.*, Chang *et al.* (2009) MOL. THER. 17:725-732), ARNip bifurcado (*ver*, *p. ej.*, Hohjoh (2004) FEBS LETT. 557:193-98), ARNip monocatenario (Elsner (2012) NAT. BIOTECHNOL. 30:1063), ARNip circular en forma de mancuernas (*ver*, *p. ej.*, Abe *et al.* (2007) J. AM. CHEM. SOC. 129:15108-09), y ARN de interferencia pequeña segmentado internamente (ARNip; *ver*, *p. ej.*, Bramsen *et al.* (2007) NUCLEIC ACIDS RES. 35:5886-97). Otros ejemplos no limitantes de una estructura de oligonucleótidos que pueden usarse en algunas modalidades para reducir o inhibir la expresión de *MAPT* son microARN (miARN), ARN de horquilla corta (ARNhc) y ARNip corto (ver, por ejemplo, Hamilton et al. (2002) EMBO J. 21:4671-79; ver también, publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.° 2009/0099115).

[0072] Aún así, en algunas modalidades, el oligonucleótido para reducir o inhibir la expresión génica de *MAPT* en el presente documento es mc. Tales estructuras pueden incluyir, de modo no taxativo, moléculas de ARNi mc. Esfuerzos recientes han demostrado la actividad de moléculas de ARNi mc (véase, por ejemplo, Matsui et al. (2016) *Mol. Ther*. 24:946-955). Sin embargo, en algunas modalidades, el oligonucleótido es un oligonucleótido antisentido (ASO). Un ASO es un oligonucleótido mc que tiene una secuencia de nucleobase que, cuando se escribe en la dirección 5' a 3', comprende el complemento inverso de un segmento diana de un ácido nucleico particular y está adecuadamente modificado (por ejemplo, como un gapmer) para inducir la escisión mediada por ARNasaH de su ARN diana en células o (por ejemplo, como un mixmer) para inhibir la traducción del ARNm diana en células. Los ASO para su uso en la presente pueden modificarse de cualquier manera adecuada conocida en la técnica, lo que incluye, por ejemplo, como se muestra en la patente estadounidense n.° 9,567,587 (lo que incluye, por ejemplo, longitud, restos de azúcar de la nucleobase (pirimidina, purina) y alteraciones de la parte heterocíclica de la nucleobase). Además, los ASO se han utilizado durante décadas para reducir la expresión de genes diana específicos (véase, por ejemplo, Bennett et al. (2017) *Annu. Rev. Pharmacol*. 57:81-105).

[0073] En algunas modalidades, el ASO comparte una región de complementariedad con el ARNm de MAPT. En algunas modalidades, el ASO se dirige a varias áreas de la *MAPT* humana identificadas como NM_001123066.3. En algunas modalidades, el ASO tiene una longitud de alrededor de 15-50 nucleótidos. En algunas modalidades, el ASO tiene una longitud de alrededor de 15-25 nucleótidos. En algunas modalidades, el ASO tiene una longitud de 22 nucleótidos. En algunas modalidades, el ASO es complementario a cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295. En algunas modalidades, el ASO tiene una longitud de al menos 15 nucleótidos contiguos. En algunas modalidades, el ASO tiene una longitud de al menos 19 nucleótidos contiguos. En algunas modalidades, el ASO tiene una longitud de al menos 20 nucleótidos contiguos. En

algunas modalidades, el ASO difiere en 1, 2 o 3 nucleótidos de la secuencia diana.

Oligonucleótidos de ARNi bicatenario

[0074] En algunos aspectos, la descripción proporciona oligonucleótidos de ARNi bc para dirigirse al ARNm de MAPT e inhibir la expresión génica de *MAPT* (*p. ej*., *a través* de la vía de ARNi) que comprenden una cadena de sentido (también denominada aquí cadena pasajera) y una cadena antisentido (también denominada aquí como cadena guía). En algunas modalidades, la cadena de sentido y la cadena antisentido son cadenas separadas y no están enlazadas de forma covalente. En algunas modalidades, la cadena de sentido y la cadena antisentido están enlazadas de forma covalente. En algunas modalidades, la cadena de sentido y la cadena antisentido forman una región dúplex, en donde la cadena de sentido y la cadena antisentido, o una parte de la misma, se une entre sí de forma complementaria (p. ej., mediante emparejamiento de bases de Watson-Crick).

[0075] En algunas modalidades, la cadena de sentido tiene una primera región (R1) y una segunda región (R2), en donde R2 comprende una primera subregión (S1), un L (p. ej. tertraL o triL), y una segunda subregión (S2), en donde L se encuentra entre S1 y S2, y en donde S1 y S2 forman un segundo dúplex (D2). D2 puede tener varias longitudes. En algunas modalidades, D2 tiene una longitud de alrededor de 1 a alrededor de 6 pb. En algunas modalidades, D2 tiene una longitud de 2-6, 3-6, 4-6, 5-6, 1-5, 2-5, 3-5 o 4-5 pb. En algunas modalidades, D2 tiene una longitud de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 pb. En algunas modalidades, D2 tiene una longitud de 6 pb.

[0076] En algunas modalidades, R1 de la cadena de sentido y la cadena antisentido forman un primer dúplex (D1). En algunas modalidades, D1 tiene una longitud de al menos alrededor de 15 (por ejemplo, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20 o al menos 21) nucleótidos. En algunas modalidades, D1 está en el rango de longitud de alrededor de 12 a alrededor de 30 nucleótidos (por ejemplo, una longitud de 12 a 30, de 12 a 27, de 15 a 22, de 18 a 22, de 18 a 25, de 18 a 27, de 18 a 30 o de 21 a 30 nucleótidos). En algunas modalidades, D1 tiene una longitud de al menos 12 nucleótidos (por ejemplo, una longitud de al menos 12, al menos 15, al menos 20, al menos 25 o al menos 30 nucleótidos). En algunas modalidades, D1 tiene una longitud de 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos. En algunas modalidades, D1 tiene una longitud de 19 nucleótidos. En algunas modalidades, D1 tiene una longitud de 20 nucleótidos. En algunas modalidades, D1 que comprende la cadena de sentido y la cadena antisentido no abarca la longitud total de la cadena de sentido y/o la cadena antisentido. En algunas modalidades, D1 que comprende la cadena de sentido y la cadena antisentido abarca la longitud total ya sea de la cadena de sentido

o de la cadena antisentido o ambas. En determinadas modalidades, D1 que comprende la cadena de sentido y la cadena antisentido abarca la longitud total tanto de la cadena de sentido como de la cadena antisentido.

[0077] En algunas modalidades, una cadena de sentido descrita aquí tiene una longitud de 36 nucleótidos y las posiciones están numeradas 1-36 de 5' a 3'. En algunas modalidades, una cadena antisentido descrita aquí tiene una longitud de 22 nucleótidos y las posiciones están numeradas 1-22 de 5' a 3'. En algunas modalidades, los números de posición descritos en este documento se adhieren a este formato de numeración.

[0078] En algunas modalidades, el oligonucleótido de ARNi comprende una cadena de sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384 y una cadena antisentido que comprende una secuencia complementaria de cualquiera de las SEQ ID NO: 385-768. En algunas modalidades, el oligonucleótido de ARNi comprende una cadena de sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295 y una cadena antisentido que comprende una secuencia complementaria de cualquiera de las SEQ ID NO: 1296-1679.

[0079] En algunas modalidades, el oligonucleótido de ARNi comprende una cadena de sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 769-803 y una cadena antisentido que comprende una secuencia complementaria de cualquiera de las SEQ ID NO: 804-838. En algunas modalidades, el oligonucleótido de ARNi comprende una cadena de sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 769-803 y 1681 y una cadena antisentido que comprende una secuencia complementaria de cualquiera de las SEQ ID NO: 804-838.

[0080] En algunas modalidades, el oligonucleótido de ARNi comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido que comprende secuencias de nucleótidos seleccionadas de:

a) SEQ ID NO: 769 y 804, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 770 y 805, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 772 y 807, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 773 y 808, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 774 y 809, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 775 y 810, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;
i) SEQ ID NO: 777 y 812, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 778 y 813, respectivamente;
k) SEQ ID NO: 779 y 814, respectivamente;
l) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;

m) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
n) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;
o) SEQ ID NO: 783 y 818, respectivamente;
p) SEQ ID NO: 784 y 819, respectivamente;
q) SEQ ID NO: 785 y 820, respectivamente;
r) SEQ ID NO: 786 y 821, respectivamente;
s) SEQ ID NO: 787 y 822, respectivamente;
t) SEQ ID NO: 788 y 823, respectivamente;
u) SEQ ID NO: 789 y 824, respectivamente;
v) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;
w) SEQ ID NO: 791 y 826, respectivamente;
x) SEQ ID NO: 792 y 827, respectivamente;
y) SEQ ID NO: 793 y 828, respectivamente;
z) SEQ ID NO: 794 y 829, respectivamente;
aa) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;
bb) SEQ ID NO: 796 y 831, respectivamente;
cc) SEQ ID NO: 797 y 832, respectivamente;
dd) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
ee) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;
ff) SEQ ID NO: 800 y 835, respectivamente;
gg) SEQ ID NO: 801 y 836, respectivamente;
hh) SEQ ID NO: 802 y 837, respectivamente;
ii) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y
jj) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente.

[0081] En algunas modalidades, el oligonucleótido de ARNi comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido que comprende secuencias de nucleótidos seleccionadas de:

a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;

i) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;

j) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y

k) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente.

[0082] En algunas modalidades, el oligonucleótido de ARNi comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido que comprende secuencias de nucleótidos seleccionadas de:

a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;

b) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;

d) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;

f) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y

g) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente.

[0083] En algunas modalidades, la cadena de sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 771, y la cadena antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 806. En algunas modalidades, la cadena de sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 780, y la cadena antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 815. En algunas modalidades, la cadena de sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 781, y la cadena antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 816. En algunas modalidades, la cadena de sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 798, y la cadena antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 833. En algunas modalidades, la cadena de sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 799, y la cadena antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 834. En algunas modalidades, la cadena de sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 803, y la cadena antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 838. En algunas modalidades, la cadena de sentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 1681, y la cadena antisentido comprende la secuencia de SEQ ID NO: 815.

[0084] Debe apreciarse que, en algunas modalidades, se puede hacer referencia a las secuencias presentadas en el Listado de secuencias al describir la estructura del oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) u otro ácido nucleico. En tales modalidades, el oligonucleótido u otro ácido nucleico real puede tener uno o más nucleótidos alternativos (por ejemplo, un análogo de ARN de un nucleótido de ADN o un análogo de ADN de un nucleótido de ARN) y/o uno o más nucleótidos modificados y/o uno o más enlaces entre nucleótidos modificados y/o una o más modificaciones adicionales cuando se compara con la secuencia especificada, e igualmente mantiene en esencia propiedades de complementariedad iguales o similares a las de la secuencia indicada.

[0085] En algunas modalidades, un oligonucleótido de ARNi en el presente documento comprende una cadena de sentido de 25 nucleótidos y una cadena antisentido de 27 nucleótidos que, cuando actúa sobre una enzima Dicer, da como resultado una cadena antisentido que se incorpora en el complejo de silenciamiento inducido por ARN maduro (RISC). En algunas modalidades, la cadena de sentido de 25 nucleótidos comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-384. En algunas modalidades, la cadena antisentido de 27 nucleótidos comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 385-768. En algunas modalidades, la cadena de sentido del oligonucleótido de ARNi tiene más de 27 nucleótidos (por ejemplo, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, o 50 nucleótidos). En algunas modalidades, la cadena de sentido del oligonucleótido de ARNi tiene más de 25 nucleótidos (por ejemplo, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos). En algunas modalidades, la cadena de sentido del oligonucleótido de ARNi comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de SEQ ID NO: 912-1295, en donde la secuencia de nucleótidos es más larga que 27 nucleótidos (*p*. ej., 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 nucleótidos). En algunas modalidades, la cadena de sentido del oligonucleótido de ARNi comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de SEQ ID NO: 912-1295, en donde la secuencia de nucleótidos es más larga que 25 nucleótidos (*p.*ej., 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos).

[0086] En algunas modalidades, el oligonucleótido de ARNi tiene un extremo 5′ que es termodinámicamente menos estable en comparación con el otro extremo 5'. En algunas modalidades, se proporciona un oligonucleótido de ARNi asimétrico que comprende un extremo romo en el extremo 3' de una cadena de sentido y un saliente 3' en el extremo 3' de una cadena antisentido. En algunas modalidades, el saliente en 3' en la cadena antisentido tiene una longitud de alrededor de 1-8 nucleótidos (por ejemplo, una longitud de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 nucleótidos). Típicamente, el oligonucleótido de ARNi tiene un saliente de dos nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido (guía); sin embargo, son posibles otros salientes. En algunas modalidades, el saliente es un saliente en 3' que comprende una longitud de alrededor de 1 a alrededor de 6 nucleótidos, opcionalmente de 1 a 5, 1 a 4, 1 a 3, 1 a 2, 2 a 6, 2 a 5, 2 a 4, 2 a 3, 3 a 6, 3 a 5, 3 a 4, 4 a 6, 4 a 5, 5 a 6 nucleótidos, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 nucleótidos. Sin embargo, en algunas modalidades, el saliente es un saliente en 5' que comprende una longitud de alrededor de 1 a alrededor de 6 nucleótidos, opcionalmente de 1 a 5, 1 a 4, 1 a 3, 1 a 2, 2 a 6, 2 a 5, 2 a 4, 2 a 3, 3 a 6, 3 a 5, 3 a 4, 4 a 6, 4 a 5, 5 a 6 nucleótidos, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido de ARNi comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295, y un saliente en 5' que comprende una longitud de

entre alrededor de 1 y alrededor de 6 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido de ARNi comprende una cadena de sentido que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de SEQ ID NO: 912-1295, en donde el oligonucleótido de ARNi comprende un saliente en 5' que comprende una longitud de entre alrededor de 1 y alrededor de 6 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido de ARNi comprende una cadena antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de SEQ ID NO: 1296-1679, en donde el oligonucleótido de ARNi comprende un saliente en 5' que comprende una longitud de entre alrededor de 1 y alrededor de 6 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido de ARNi comprende una cadena de sentido que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de SEQ ID NO: 912-1295 y una cadena antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de SEQ ID NO: 1296-1679, en donde el oligonucleótido de ARNi comprende un saliente en 5' que comprende una longitud de entre alrededor de 1 y alrededor de 6 nucleótidos.

[0087] En algunas modalidades, se modifican dos nucleótidos terminales en el extremo 3′ de una cadena antisentido. En algunas modalidades, los dos nucleótidos terminales en el extremo 3’ de la cadena antisentido son complementarios con el ARNm diana (por ejemplo, ARNm de MAPT). En algunas modalidades, los dos nucleótidos terminales en el extremo 3’ de la cadena antisentido no son complementarios con el ARNm diana. En algunas modalidades, los dos nucleótidos terminales en el extremo 3′ de la cadena antisentido de un oligonucleótido de ARNi de la presente no se encuentran emparejados. En algunas modalidades, los dos nucleótidos terminales en el extremo 3′ de la cadena antisentido del oligonucleótido de ARNi de la presente comprenden un GG no emparejado. En algunas modalidades, los dos nucleótidos terminales en el extremo 3’ de la cadena antisentido del oligonucleótido de ARNi de la presente no son complementarios al ARNm diana. En algunas modalidades, dos nucleótidos terminales en cada extremo 3' del oligonucleótido de ARNi son GG. Típicamente, uno o ambos de los dos nucleótidos GG terminales en cada extremo 3’ del oligonucleótido de ARNi no son complementarios con el ARNm diana. En algunas modalidades, dos nucleótidos terminales en cada extremo 3' del oligonucleótido son GG. En algunas modalidades, uno o ambos de los dos nucleótidos GG terminales en cada extremo 3’ del oligonucleótido de ARNi no son complementarios con el ARNm diana. En algunas modalidades, el oligonucleótido de ARNi comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295, en donde los dos nucleótidos terminales en el extremo 3' de la cadena antisentido del oligonucleótido de este documento comprende un GG desemparejado. En algunas modalidades, el oligonucleótido de ARNi comprende una cadena antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada

de SEQ ID NO: 1296-1679, en donde los dos nucleótidos terminales en el extremo 3' de la cadena antisentido del oligonucleótido de ARNi comprenden un GG desemparejado. En algunas modalidades, el oligonucleótido de ARNi comprende una cadena de sentido que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de SEQ ID NO: 912-1295 y una cadena antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de SEQ ID NO: 1296-1679, en donde los dos nucleótidos terminales en el extremo 3' de la cadena antisentido del oligonucleótido de ARNi comprenden un GG desemparejado.

[0088] En algunas modalidades, hay uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) desemparejamientos entre una cadena de sentido y antisentido que comprende al oligonucleótido de ARNi. Si hay más de un desemparejamiento entre una cadena de sentido y antisentido, se pueden ubicar de forma consecutiva (por ejemplo, 2, 3 o más seguidos) o intercalar en toda la región de complementariedad. En algunas modalidades, el extremo 3′ de la cadena de sentido contiene uno o más desemparejamientos. En una modalidad, se incorporan dos desemparejamientos en el extremo 3′ de la cadena de sentido. En algunas modalidades, los desemparejamientos de bases o la desestabilización de segmentos en el extremo 3’ de la cadena de sentido del oligonucleótido de ARNi mejora o aumenta la potencia del oligonucleótido.

[0089] En algunas modalidades, el oligonucleótido de ARNi comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido que comprende secuencias de nucleótidos seleccionadas de:

a) SEQ ID NO: 769 y 804, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 770 y 805, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 772 y 807, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 773 y 808, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 774 y 809, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 775 y 810, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;
i) SEQ ID NO: 777 y 812, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 778 y 813, respectivamente;
k) SEQ ID NO: 779 y 814, respectivamente;
l) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
m) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
n) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;
o) SEQ ID NO: 783 y 818, respectivamente;
p) SEQ ID NO: 784 y 819, respectivamente;

q) SEQ ID NO: 785 y 820, respectivamente;
r) SEQ ID NO: 786 y 821, respectivamente;
s) SEQ ID NO: 787 y 822, respectivamente;
t) SEQ ID NO: 788 y 823, respectivamente;
u) SEQ ID NO: 789 y 824, respectivamente;
v) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;
w) SEQ ID NO: 791 y 826, respectivamente;
x) SEQ ID NO: 792 y 827, respectivamente;
y) SEQ ID NO: 793 y 828, respectivamente;
z) SEQ ID NO: 794 y 829, respectivamente;
aa) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;
bb) SEQ ID NO: 796 y 831, respectivamente;
cc) SEQ ID NO: 797 y 832, respectivamente;
dd) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
ee) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;
ff) SEQ ID NO: 800 y 835, respectivamente;
gg) SEQ ID NO: 801 y 836, respectivamente;
hh) SEQ ID NO: 802 y 837, respectivamente;
ii) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y
jj) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde hay uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) desemparejamientos entre las cadenas de sentido y antisentido.

[0090] En algunas modalidades, el oligonucleótido de ARNi comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido que comprende secuencias de nucleótidos seleccionadas de:

a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
i) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y
k) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde hay uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o

5) desemparejamientos entre las cadenas de sentido y antisentido.

[0091] En algunas modalidades, el oligonucleótido de ARNi comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido que comprende secuencias seleccionadas de:

a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;

b) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;

d) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;

f) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y

g) SEQ ID NO: 1681 y 815, en donde hay uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) desemparejamientos entre las cadenas de sentido y antisentido.

Cadenas antisentido

[0092] En algunas modalidades, una cadena antisentido de un oligonucleótido en el presente documento (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) se denomina "cadena guía". La cadena antisentido se acopla con RISC y se une a una proteína *Argonaute* tal como Ago2, o se acopla o se une a uno o más factores similares, y dirige el silenciamiento de un gen diana. En algunas modalidades, una cadena de sentido complementaria a una cadena guía se denomina "cadena pasajera".

[0093] En algunas modalidades, un oligonucleótido comprende una cadena antisentido de hasta alrededor de 50 nucleótidos de longitud (por ejemplo, hasta 50, hasta 40, hasta 35, hasta 30, hasta 27, hasta 25, hasta 21, hasta 19, hasta 17, hasta 15 o hasta 12 nucleótidos de longitud). En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido con una longitud de al menos alrededor de 12 nucleótidos (por ejemplo, al menos 12, al menos 15, al menos 19, al menos 21, al menos 22, al menos 25, al menos 27, al menos 30, al menos 35 o al menos 38 nucleótidos de longitud). En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido en el rango de longitud de alrededor de 12 a alrededor de 40 (por ejemplo, 12 a 40, 12 a 36, 12 a 32, 12 a 28, 15 a 40, 15 a 36, 15 a 32, 15 a 30, 15 a 28, 17 a 22, 17 a 25, 19 a 27, 19 a 30, 20 a 40, 22 a 40, 25 a 40 o 32 a 40) nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende un antisentido con una longitud de alrededor de 15 a alrededor de 30 nucleótidos. En algunas modalidades, una cadena antisentido de cualquiera de los oligonucleótidos que se describen en la presente tiene una longitud de 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido con una longitud

de 22 nucleótidos.

[0094] En algunas modalidades, un oligonucleótido para dirigirse a *MAPT* comprende una cadena antisentido que comprende o consiste en una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1296-1679. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que comprende al menos alrededor de 12 (por ejemplo, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1296-1679. En algunas modalidades, el oligonucleótido para dirigirse a *MAPT* comprende una cadena antisentido que comprende o consiste en una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 385-768. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que comprende al menos alrededor de 12 (por ejemplo, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 385-768. En algunas modalidades, el oligonucleótido para dirigirse a *MAPT* comprende una cadena antisentido que comprende o consiste en una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 804-838. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que comprende al menos alrededor de 12 (por ejemplo, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 804-838. En algunas modalidades, el oligonucleótido para dirigirse a *MAPT* comprende una cadena antisentido que comprende o consiste en una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1509, 1511, 1514, 1403, 1415, 1428, 1448, 1449, 1451, 1467, 1299, 1479, 1480, 1486, 1494, 1307, 1309, 1409, 1423, 1433, 1445, 1454, 1456, 1459, 1465, 1492, 1495, 1498, 1503, 1504, 1505, 1506, 1507, 1508 y 1308. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que comprende al menos alrededor de 12 (por ejemplo, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia tal como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: SEQ ID NO: 1509, 1511, 1514, 1403, 1415, 1428, 1448, 1449, 1451, 1467, 1299, 1479, 1480, 1486, 1494, 1307, 1309, 1409, 1423, 1433, 1445, 1454, 1456, 1459, 1465, 1492, 1495, 1498, 1503, 1504, 1505, 1506, 1507, 1508, y 1308. En algunas modalidades, el oligonucleótido para dirigirse a *MAPT* comprende una cadena antisentido que comprende o consiste en una secuencia como se establece en cualquiera de las

SEQ ID NO: 806, 811, 815, 816, 817, 825, 830, 833, 834, y 838. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que comprende al menos alrededor de 12 (por ejemplo, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 806, 811, 815, 816, 817, 825, 830, 833, 834, y 838. En algunas modalidades, el oligonucleótido para dirigirse a *MAPT* comprende una cadena antisentido que comprende o consiste en una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 806, 815, 816, 833, 834, y 838. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que comprende al menos alrededor de 12 (por ejemplo, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 806, 815, 816, 833, 834, y 838.

Cadenas de sentido

[0095] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para el ARNm de MAPT dirigido comprende una cadena de sentido que comprende o consiste en una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene una cadena de sentido que comprende al menos alrededor de 12 (por ejemplo, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de cadena de sentido como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene una cadena de sentido que comprende al menos alrededor de 12 (por ejemplo, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de cadena de sentido como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 769-803. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de cadena de sentido como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 769-803 y 1681. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende la secuencia de cadena de sentido como se establece en SEQ ID NO: 1681. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene una cadena de sentido que comprende al menos alrededor de 12 (por ejemplo, al menos 13, al menos 14, al

menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 769-803. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de cadena de sentido como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1125, 1127, 1130, 1019, 1031, 1044, 1064, 1065, 1067, 1083, 915, 1095, 1096, 1102, 1110, 923, 925, 1025, 1039, 1049, 1061, 1070, 1072, 1075, 1081, 1108, 1111, 1114, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, y 924. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene una cadena de sentido compuesta por al menos 12 (*p. ej.*, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 1125, 1127, 1130, 1019, 1031, 1044, 1064, 1065, 1067, 1083, 915, 1095, 1096, 1102, 1110, 923, 925, 1025, 1039, 1049, 1061, 1070, 1072, 1075, 1081, 1108, 1111, 1114, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124 y 924. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de cadena de sentido como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 771, 776, 780, 781, 782, 790, 795, 798, 799 y 803. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene una cadena de sentido que comprende al menos alrededor de 12 (p. ej., al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 771, 776, 780, 781, 782, 790, 795, 798, 799, y 803. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de cadena de sentido como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 771, 780, 781, 798, 799 y 803. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene una cadena de sentido que comprende al menos alrededor de 12 (p. ej., al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 771, 780, 781, 798, 799, y 803.

[0096] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de cadena de sentido como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 771, 776, 780, 781, 782, 790, 795, 798, 799, 803, y 1681. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene una cadena de sentido que comprende al menos alrededor de 12 (p. ej., al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 771, 776, 780, 781, 782, 790, 795, 798, 799, 803, y 1681. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de cadena de sentido como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 771, 780, 781, 798, 799, 803, y 1681. En algunas modalidades, el

oligonucleótido tiene una cadena de sentido que comprende al menos alrededor de 12 (p. ej., al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22 o al menos 23) nucleótidos contiguos de una secuencia como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO: 771, 780, 781, 798, 799, 803, y 1681.

[0097] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido de hasta alrededor de 50 nucleótidos de longitud (por ejemplo, hasta 50, hasta 40, hasta 36, hasta 30, hasta 27, hasta 25, hasta 21, hasta 19, hasta 17, o hasta 12 nucleótidos de longitud). En algunas modalidades, el oligonucleótido puede tener una cadena de sentido con una longitud de al menos alrededor de 12 nucleótidos (por ejemplo, una longitud de al menos 12, al menos 15, al menos 19, al menos 21, al menos 25, al menos 27, al menos 30, al menos 36 o al menos 38 nucleótidos). En algunas modalidades, el oligonucleótido puede tener una cadena de sentido con una longitud en un intervalo de alrededor de 12 a alrededor de 50 (p. ej., 12 a 50, 12 a 40, 12 a 36, 12 a 32, 12 a 28, 15 a 40, 15 a 36, 15 a 32, 15 a 28, 17 a 21, 17 a 25, 19 a 27, 19 a 30, 20 a 40, 22 a 40, 25 a 40 o 32 a 40) nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido con una longitud de alrededor de 15 a alrededor de 50 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido con una longitud de 18 a 36 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido puede tener una cadena de sentido con una longitud de 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, o 50 nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido con una longitud de 36 nucleótidos.

[0098] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que comprende una estructura de tallo-bucle en el extremo 3' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, el tallo-bucle se forma mediante un emparejamiento de bases dentro de la cadena. En algunas modalidades, la cadena de sentido comprende una estructura de tallo-bucle en su extremo 5'. En algunas modalidades, el tallo del tallo-bucle comprende un dúplex con una longitud de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 nucleótidos. En algunas modalidades, el tallo del tallo-bucle comprende un dúplex con una longitud de 2 nucleótidos. En algunas modalidades, el tallo del tallo-bucle comprende un dúplex con una longitud de 3 nucleótidos. En algunas modalidades, el tallo del tallo-bucle comprende un dúplex con una longitud de 4 nucleótidos. En algunas modalidades, el tallo del tallo-bucle comprende un dúplex con una longitud de 5 nucleótidos. En algunas modalidades, el tallo del tallo-bucle comprende un dúplex con una longitud de 6 nucleótidos. En algunas modalidades, el tallo del tallo-bucle comprende un dúplex con una longitud de 7 nucleótidos. En algunas modalidades, el tallo del tallo-bucle comprende un

dúplex con una longitud de 8 nucleótidos. En algunas modalidades, el tallo del tallo-bucle comprende un dúplex con una longitud de 9 nucleótidos. En algunas modalidades, el tallo del tallo-bucle comprende un dúplex con una longitud de 10 nucleótidos. En algunas modalidades, el tallo del tallo-bucle comprende un dúplex con una longitud de 11 nucleótidos. En algunas modalidades, el tallo del tallo-bucle comprende un dúplex con una longitud de 12 nucleótidos. En algunas modalidades, el tallo del tallo-bucle comprende un dúplex con una longitud de 13 nucleótidos. En algunas modalidades, el tallo del tallo-bucle comprende un dúplex con una longitud de 14 nucleótidos.

[0099] En algunas modalidades, un tallo-bucle proporciona la protección del oligonucleótido contra la degradación (por ejemplo, degradación enzimática), facilita o mejora el direccionamiento y/o el suministro a una célula, tejido u órgano diana (por ejemplo, el hígado o cerebro), o ambos. Por ejemplo, en algunas modalidades, el bucle de un tallo-bucle proporciona nucleótidos que comprenden una o más modificaciones que facilitan, mejoran o aumentan el direccionamiento a un ARNm diana (*p. ej.*, un ARNm de MAPT), la inhibición de la expresión génica diana (p. ej., la expresión génica de *MAPT*), y/o suministro a una célula, tejido u órgano diana (*p. ej.*, el SNC), o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el tallo-bucle en sí mismo o la o las modificaciones al tallo-bucle no afectan sustancialmente la actividad de inhibición de la expresión génica inherente del oligonucleótido, pero facilita, mejora o aumenta la estabilidad (por ejemplo, proporciona protección contra la degradación) y/o suministro del oligonucleótido a una célula, tejido u órgano diana (por ejemplo, el SNC). En determinadas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que comprende (por ejemplo, en su extremo 3') un tallo-bucle que se establece como: S1-L-S2, en el que S1 es complementaria a S2, y en el que el bucle (L) forma un bucle mc entre S1 y S2 con una longitud de hasta 10 nucleótidos (por ejemplo, una longitud de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos). En algunas modalidades, el L tiene una longitud de 3 nucleótidos. En algunas modalidades, el L tiene una longitud de 4 nucleótidos. En algunas modalidades, el L tiene una longitud de 5 nucleótidos.En algunas modalidades, el L tiene una longitud de 6 nucleótidos. En algunas modalidades, el L tiene una longitud de 7 nucleótidos. En algunas modalidades, el L tiene una longitud de 8 nucleótidos. En algunas modalidades, el L tiene una longitud de 9 nucleótidos. En algunas modalidades, el L tiene una longitud de 10 nucleótidos.

[0100] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295, y el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que comprende (por ejemplo, en su extremo 3') un tallo-bucle

establecido como: S1-L-S2, en el que S1 es complementaria a S2, y en el que L forma un bucle mc entre S1 y S2 con una longitud de hasta alrededor de 10 nucleótidos (por ejemplo, una longitud de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos). En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295, y el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que comprende (por ejemplo, en su extremo 3') un tallo-bucle establecido como: S1-L-S2, en el que S1 es complementaria a S2, y en el que L forma un bucle mc entre S1 y S2 con una longitud de 4 nucleótidos (por ejemplo, un tetraL).

[0101] En algunas modalidades, el tetraL comprende la secuencia 5'-GAAA-3'. En algunas modalidades, el tallo-bucle comprende la secuencia 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 1680).

[0102] En algunas modalidades, el L de un tallo-bucle que tiene la estructura S1-L-S2 tal como se describió anteriormente es un triL. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región complementaria que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295 y un triL. En algunas modalidades, el triL comprende ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos, nucleótidos modificados, ligandos de administración y combinaciones de estos.

[0103] En algunas modalidades, el L de un tallo-bucle que tiene la estructura S1-L-S2 como se describe anteriormente es un tetraL como se describe en la patente de EE. UU. n.° 10,131,912, incorporada aquí como referencia (por ejemplo, dentro de una estructura de tetraL cortada). En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una secuencia de direccionamiento o una región de complementariedad que es complementaria a una secuencia contigua de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295 y un tetraL. En algunas modalidades, el tetraL comprende ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos, nucleótidos modificados, ligandos de administración y combinaciones de estos.

Longitud dúplex

[0104] En algunas modalidades, se forma un dúplex entre una cadena de sentido y antisentido y tiene al menos alrededor de 12 (por ejemplo, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20 o al menos 21) nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud en el intervalo de alrededor de 12 a alrededor de 30 nucleótidos (por ejemplo, una longitud de 12 a 30, 12 a 27, 12 a 22, 15 a 25, 18 a 30, 18 a 22, 18 a 25, 18 a

27, 18 a 30, 19 a 30 o 21 a 30 nucleótidos). En algunas modalidades, el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud de 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 29, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 nucleótidos. En algunas modalidades, el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud de 12 nucleótidos. En algunas modalidades, el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud de 13 nucleótidos. En algunas modalidades, el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud de 14 nucleótidos. En algunas modalidades, el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud de 15 nucleótidos. En algunas modalidades, el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud de 16 nucleótidos. En algunas modalidades, el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud de 17 nucleótidos. En algunas modalidades, el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud de 18 nucleótidos. En algunas modalidades, el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud de 19 nucleótidos. En algunas modalidades, el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud de 20 nucleótidos. En algunas modalidades, el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud de 21 nucleótidos. En algunas modalidades, el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud de 22 nucleótidos. En algunas modalidades, el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud de 23 nucleótidos. En algunas modalidades, el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud de 24 nucleótidos. En algunas modalidades, el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud de 25 nucleótidos. En algunas modalidades, el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud de 26 nucleótidos. En algunas modalidades, el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud de 27 nucleótidos. En algunas modalidades, el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud de 28 nucleótidos. En algunas modalidades, el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud de 29 nucleótidos. En algunas modalidades, el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud de 30 nucleótidos. En algunas modalidades, el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido no abarca la longitud total de la cadena de sentido y/o la cadena antisentido. En algunas modalidades, el dúplex entre la cadena de sentido y la cadena antisentido abarca la longitud total ya sea de la cadena de sentido o de la cadena antisentido. En algunas modalidades, el dúplex entre la cadena de sentido y la cadena antisentido abarca la longitud total tanto de la

cadena de sentido como de la cadena antisentido.

[0105] En algunas modalidades, el dúplex entre la cadena de sentido y la cadena antisentido abarca la longitud total tanto de la cadena de sentido como de la cadena antisentido. En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 769 y 804, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 770 y 805, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 772 y 807, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 773 y 808, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 774 y 809, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 775 y 810, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;
i) SEQ ID NO: 777 y 812, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 778 y 813, respectivamente;
k) SEQ ID NO: 779 y 814, respectivamente;
l) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
m) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
n) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;
o) SEQ ID NO: 783 y 818, respectivamente;
p) SEQ ID NO: 784 y 819, respectivamente;
q) SEQ ID NO: 785 y 820, respectivamente;
r) SEQ ID NO: 786 y 821, respectivamente;
s) SEQ ID NO: 787 y 822, respectivamente;
t) SEQ ID NO: 788 y 823, respectivamente;
u) SEQ ID NO: 789 y 824, respectivamente;
v) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;
w) SEQ ID NO: 791 y 826, respectivamente;
x) SEQ ID NO: 792 y 827, respectivamente;
y) SEQ ID NO: 793 y 828, respectivamente;
z) SEQ ID NO: 794 y 829, respectivamente;
aa) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;
bb) SEQ ID NO: 796 y 831, respectivamente;
cc) SEQ ID NO: 797 y 832, respectivamente;

dd) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
ee) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;
ff) SEQ ID NO: 800 y 835, respectivamente;
gg) SEQ ID NO: 801 y 836, respectivamente;
hh) SEQ ID NO: 802 y 837, respectivamente;
ii) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y
jj) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud en el intervalo de alrededor de 12 a alrededor de 30 nucleótidos (por ejemplo, una longitud de 12 a 30, 12 a 27, 12 a 22, 15 a 25, 18 a 30, 18 a 22, 18 a 25, 18 a 27, 18 a 30, 19 a 30 o 21 a 30 nucleótidos).

[0106] En algunas modalidades, el dúplex entre la cadena de sentido y la cadena antisentido abarca la longitud total tanto de la cadena de sentido como de la cadena antisentido. En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;\
h) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
i) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y
k) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud en el intervalo de alrededor de 12 a alrededor de 30 nucleótidos (por ejemplo, una longitud de 12 a 30, 12 a 27, 12 a 22, 15 a 25, 18 a 30, 18 a 22, 18 a 25, 18 a 27, 18 a 30, 19 a 30 o 21 a 30 nucleótidos).

[0107] En algunas modalidades, el dúplex entre la cadena de sentido y la cadena antisentido abarca la longitud total tanto de la cadena de sentido como de la cadena antisentido. En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;

d) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;

f) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y

g) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde el dúplex formado entre la cadena de sentido y la cadena antisentido tiene una longitud en el intervalo de alrededor de 12 a alrededor de 30 nucleótidos (por ejemplo, una longitud de 12 a 30, 12 a 27, 12 a 22, 15 a 25, 18 a 30, 18 a 22, 18 a 25, 18 a 27, 18 a 30, 19 a 30 o 21 a 30 nucleótidos).

Extremos de oligonucleótidos

[0108] En algunas modalidades, un oligonucleótido del presente documento (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido, en donde los extremos de una o ambas cadenas comprenden un extremo romo. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende cadenas sentido y antisentido que son cadenas separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente en el extremo 3' de la cadena antisentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido, en donde los extremos de una o ambas cadenas comprende un saliente que comprende uno o más nucleótidos. En algunas modalidades, el uno o más nucleótidos que comprenden el saliente son nucleótidos no emparejados. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido, en donde un extremo 3’ de la cadena de sentido y un extremo 5’ de la cadena antisentido comprenden un extremo romo. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido, en donde un extremo 5’ de la cadena de sentido y un extremo 3’ de la cadena antisentido comprenden un extremo romo.

[0109] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido, en donde un extremo 3’ de una o ambas cadenas comprende un saliente 3’ que comprende uno o más nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena de sentido comprende un saliente 3’ que comprende uno o más nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena antisentido comprende un saliente 3’ que comprende uno o más nucleótidos. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena de sentido y la cadena antisentido comprenden un saliente 3’ que comprende uno o más nucleótidos.

[0110] En algunas modalidades, el saliente 3’ tiene una longitud de alrededor de 1 a alrededor de 20 nucleótidos (por ejemplo, una longitud de alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 nucleótidos). En algunas modalidades, el saliente 3' tiene una longitud de 1 a 19, de 1 a 18, de 1 a 17, de 1 a 16, de 1 a 15, de 1 a 14, de 1 a 13, de 1 a 12, de 1 a 11, de 1 a 10, 1 a 9, 1 a 8, 1 a 7, 1 a 6, 1 a 5, 1 a 4, 1 a 3 o 1 a 2 nucleótidos). En algunas modalidades, el saliente en 3’ tiene una longitud de 1 nucleótido. En algunas modalidades, el saliente en 3’ tiene una longitud de 2 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente en 3’ tiene una longitud de 3 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente en 3’ tiene una longitud de 4 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente en 3’ tiene una longitud de 5 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente en 3’ tiene una longitud de 6 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente en 3’ tiene una longitud de 7 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente en 3’ tiene una longitud de 8 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente en 3’ tiene una longitud de 9 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente en 3’ tiene una longitud de 10 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente en 3’ tiene una longitud de 11 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente en 3’ tiene una longitud de 12 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente en 3’ tiene una longitud de 13 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente en 3’ tiene una longitud de 14 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente en 3’ tiene una longitud de 15 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente en 3’ tiene una longitud de 16 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente en 3’ tiene una longitud de 17 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente en 3’ tiene una longitud de 18 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente en 3’ tiene una longitud de 19 nucleótidos. En algunas modalidades, el saliente en 3’ tiene una longitud de 20 nucleótidos.

[0111] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena antisentido comprende un saliente 3', en donde las cadenas de sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 769 y 804, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 770 y 805, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 772 y 807, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 773 y 808, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 774 y 809, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 775 y 810, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;

i) SEQ ID NO: 777 y 812, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 778 y 813, respectivamente;
k) SEQ ID NO: 779 y 814, respectivamente;
l) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
m) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
n) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;
o) SEQ ID NO: 783 y 818, respectivamente;
p) SEQ ID NO: 784 y 819, respectivamente;
q) SEQ ID NO: 785 y 820, respectivamente;
r) SEQ ID NO: 786 y 821, respectivamente;
s) SEQ ID NO: 787 y 822, respectivamente;
t) SEQ ID NO: 788 y 823, respectivamente;
u) SEQ ID NO: 789 y 824, respectivamente;
v) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;
w) SEQ ID NO: 791 y 826, respectivamente;
x) SEQ ID NO: 792 y 827, respectivamente;
y) SEQ ID NO: 793 y 828, respectivamente;
z) SEQ ID NO: 794 y 829, respectivamente;
aa) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;
bb) SEQ ID NO: 796 y 831, respectivamente;
cc) SEQ ID NO: 797 y 832, respectivamente;
dd) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
ee) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;
ff) SEQ ID NO: 800 y 835, respectivamente;
gg) SEQ ID NO: 801 y 836, respectivamente;
hh) SEQ ID NO: 802 y 837, respectivamente;
ii) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y
jj) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde la cadena antisentido comprende el saliente 3' de alrededor de 1 a alrededor de 20 nucleótidos de longitud (*p. ej.*, alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 nucleótidos de longitud), opcionalmente en donde el saliente 3' tiene una longitud de 2 nucleótidos.

[0112] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena antisentido comprende el saliente 3', en donde las cadenas de sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos

seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;

b) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;

d) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;

f) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;

g) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;

h) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;

i) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;

j) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y

k) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde la cadena antisentido comprende el saliente 3' de alrededor de 1 a alrededor de 20 nucleótidos de longitud (*p. ej.*, alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 nucleótidos de longitud), opcionalmente en donde el saliente 3' tiene una longitud de 2 nucleótidos.

[0113] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena antisentido comprende el saliente 3', en donde las cadenas de sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;

b) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;

d) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;

f) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y

g) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde la cadena antisentido comprende un saliente 3' de alrededor de 1 a alrededor de 20 nucleótidos de longitud (*p. ej.*, alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 nucleótidos de longitud), opcionalmente en donde el saliente 3' tiene una longitud de 2 nucleótidos.

[0114] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena de sentido comprende un saliente 5’ que comprende uno o más nucleótidos.

[0115] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido, en donde las cadenas sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden

secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 769 y 804, respectivamente;

b) SEQ ID NO: 770 y 805, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;

d) SEQ ID NO: 772 y 807, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 773 y 808, respectivamente;

f) SEQ ID NO: 774 y 809, respectivamente;

g) SEQ ID NO: 775 y 810, respectivamente;

h) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;

i) SEQ ID NO: 777 y 812, respectivamente;

j) SEQ ID NO: 778 y 813, respectivamente;

k) SEQ ID NO: 779 y 814, respectivamente;

l) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;

m) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;

n) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;

o) SEQ ID NO: 783 y 818, respectivamente;

p) SEQ ID NO: 784 y 819, respectivamente;

q) SEQ ID NO: 785 y 820, respectivamente;

r) SEQ ID NO: 786 y 821, respectivamente;

s) SEQ ID NO: 787 y 822, respectivamente;

t) SEQ ID NO: 788 y 823, respectivamente;

u) SEQ ID NO: 789 y 824, respectivamente;

v) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;

w) SEQ ID NO: 791 y 826, respectivamente;

x) SEQ ID NO: 792 y 827, respectivamente;

y) SEQ ID NO: 793 y 828, respectivamente;

z) SEQ ID NO: 794 y 829, respectivamente;

aa) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;

bb) SEQ ID NO: 796 y 831, respectivamente;

cc) SEQ ID NO: 797 y 832, respectivamente;

dd) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;

ee) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;

ff) SEQ ID NO: 800 y 835, respectivamente;

gg) SEQ ID NO: 801 y 836, respectivamente;

hh) SEQ ID NO: 802 y 837, respectivamente;

ii) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y

jj) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde la cadena antisentido comprende un saliente 3' de alrededor de 1 a alrededor de 20 nucleótidos de longitud (*p. ej.*, alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o alrededor de 20 nucleótidos de longitud), opcionalmente en donde el saliente 3' tiene una longitud de 2 nucleótidos.

[0116] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido, en donde las cadenas sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;

b) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;

d) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;

f) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;

g) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;

h) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;

i) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;

j) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y

k) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde la cadena antisentido comprende el saliente 3' de alrededor de 1 a alrededor de 20 nucleótidos de longitud (*p. ej.*, alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o alrededor de 20 nucleótidos de longitud), opcionalmente en donde el saliente 3' tiene una longitud de 2 nucleótidos.

[0117] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido, en donde las cadenas sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;

b) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;

d) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;

f) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y

g) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde la cadena antisentido comprende el saliente 3' de alrededor de 1 a alrededor de 20 nucleótidos de longitud (*p. ej.*, alrededor de 1, 2,

3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o alrededor de 20 nucleótidos de longitud), opcionalmente en donde el saliente 3' tiene una longitud de 2 nucleótidos.

[0118] En algunas modalidades, se modifican uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más) nucleótidos que comprenden el extremo 3' o el extremo 5' de la cadena sentido y/o antisentido. Por ejemplo, en algunas modalidades, uno o dos nucleótidos terminales del extremo 3' de la cadena antisentido se modifican. En algunas modalidades, el último nucleótido en el extremo 3' de una cadena antisentido se modifica, por ejemplo, comprende una modificación 2', (por ejemplo, un 2'-OMe). En algunas modalidades, el último o los dos últimos nucleótidos en el extremo 3' de una cadena antisentido son complementarios a la diana. En algunas modalidades, el último o los dos últimos nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido no son complementarios a la diana.

[0119] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido, en donde el extremo 3’ de la cadena de sentido comprende un tallo-bucle y el extremo 3’ de la cadena antisentido comprende el saliente 3´. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido que forman una estructura tetraL cortada, en donde el extremo 3' de la cadena de sentido comprende el tallo-bucle, en donde el bucle es un tetraL, y en donde el extremo 3' de la cadena antisentido comprende el saliente 3' descrito en este documento. En algunas modalidades, el saliente 3’ tiene una longitud de 2 nucleótidos. En algunas modalidades, los 2 nucleótidos que comprenden el saliente 3' comprenden nucleobases de guanina (G). Típicamente, uno o ambos nucleótidos que comprenden el saliente 3' de la cadena antisentido no son complementarios con el ARNm diana.

Modificaciones de oligonucleótidos

[0120] En algunas modalidades, el oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) comprende una modificación. Los oligonucleótidos pueden modificarse de diversas formas para mejorar o controlar la especificidad, estabilidad, suministro, biodisponibilidad, resistencia a la degradación de nucleasas, inmunogenicidad, propiedades de emparejamiento de bases, distribución de ARN y absorción celular y otras características relevantes para el uso terapéutico de investigación.

[0121] En algunas modalidades, la modificación es un azúcar modificado. En algunas modalidades, la modificación es un grupo fosfato en el extremo 5’. En algunas modalidades, la modificación es un enlace internucleósido modificado. En algunas modalidades, la modificación es una base modificada. En algunas modalidades, la modificación es una modificación reversible.

En algunas modalidades, el oligonucleótido puede comprender cualquiera de las modificaciones descritas en la presente o cualquier combinación de estas. Por ejemplo, en algunas modalidades, el oligonucleótido comprende al menos un azúcar modificado, un grupo fosfato de extremo 5', al menos un enlace internucleósido modificado, al menos una base modificada y al menos una modificación reversible.

[0122] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende al menos un azúcar modificado, un grupo fosfato en el extremo 5', al menos un enlace entre nucleótidos modificado y al menos una base modificada. En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 769 y 804, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 770 y 805, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 772 y 807, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 773 y 808, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 774 y 809, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 775 y 810, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;
i) SEQ ID NO: 777 y 812, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 778 y 813, respectivamente;
k) SEQ ID NO: 779 y 814, respectivamente;
l) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
m) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
n) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;
o) SEQ ID NO: 783 y 818, respectivamente;
p) SEQ ID NO: 784 y 819, respectivamente;
q) SEQ ID NO: 785 y 820, respectivamente;
r) SEQ ID NO: 786 y 821, respectivamente;
s) SEQ ID NO: 787 y 822, respectivamente;
t) SEQ ID NO: 788 y 823, respectivamente;
u) SEQ ID NO: 789 y 824, respectivamente;
v) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;
w) SEQ ID NO: 791 y 826, respectivamente;
x) SEQ ID NO: 792 y 827, respectivamente;
y) SEQ ID NO: 793 y 828, respectivamente;

z) SEQ ID NO: 794 y 829, respectivamente;
aa) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;
bb) SEQ ID NO: 796 y 831, respectivamente;
cc) SEQ ID NO: 797 y 832, respectivamente;
dd) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
ee) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;
ff) SEQ ID NO: 800 y 835, respectivamente;
gg) SEQ ID NO: 801 y 836, respectivamente;
hh) SEQ ID NO: 802 y 837, respectivamente;
ii) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y
jj) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde el oligonucleótido comprende al menos un azúcar modificado, un grupo fosfato en el extremo 5', al menos un enlace entre nucleótidos modificado y al menos una base modificada.

[0123] En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:
a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
i) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y
k) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde el oligonucleótido comprende al menos un azúcar modificado, un grupo fosfato en el extremo 5', al menos un enlace entre nucleótidos modificado y al menos una base modificada.

[0124] En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:
a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;

f) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y

g) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde el oligonucleótido comprende al menos un azúcar modificado, un grupo fosfato en el extremo 5', al menos un enlace entre nucleótidos modificado y al menos una base modificada.

[0125] La cantidad de modificaciones en el oligonucleótido y la posición de esas modificaciones de nucleótidos pueden influir en las propiedades de un oligonucleótido. Por ejemplo, los oligonucleótidos pueden administrarse *in vivo* conjugándolos para abarcarlos en una nanopartícula lipídica (LNP) o un portador similar. Sin embargo, cuando un oligonucleótido no está protegido por una LNP o un portador similar, puede ser ventajoso que al menos algunos de sus nucleótidos se modifiquen. En consecuencia, en algunas modalidades, todos o sustancialmente todos los nucleótidos de los oligonucleótidos están modificados. En algunas modalidades, se modifican más de la mitad de los nucleótidos. En algunas modalidades, se modifican menos de la mitad de los nucleótidos. En algunas modalidades, el resto de azúcar de todos los nucleótidos que comprenden el oligonucleótido se modifica en la posición 2'. Las modificaciones pueden ser reversibles o irreversibles. En algunas modalidades, un oligonucleótido como se describe en este documento tiene un número y tipo de nucleótidos modificados suficientes para causar las características deseadas (p. ej., protección contra la degradación enzimática, capacidad para dirigirse a una célula deseada después de la administración *in vivo* y/o estabilidad termodinámica).

Modificaciones de azúcar

[0126] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende un azúcar modificado. En algunas modalidades, el azúcar modificado (también denominado aquí un análogo de azúcar) incluye un resto de desoxirribosa o ribosa modificado en el que, por ejemplo, se producen una o más modificaciones en la posición de carbono 2', 3', 4' y/o 5' del azúcar. En algunas modalidades, el azúcar modificado también puede incluir estructuras de carbono alternativas no naturales como las presentes en los ácidos nucleicos bloqueados ("LNA"; ver, por ejemplo, Koshkin *et al.* (1998), TETRAHEDON 54: 3607-30), ácidos nucleicos desbloqueados ("UNA") (ver, p. ej., Snead *et al.* (2013) M_{OL}. T_{HER} - N_{UCL}. A_{CIDS} 2:e103) y ácidos nucleicos con puente ("BNA") (ver, p. ej., Imanishi y Obika (2002) CHEM COMMUN. (CAMB) 21:1653-59).

[0127] En algunas modalidades, una modificación de nucleótidos en un azúcar comprende una modificación 2'. En algunas modalidades, la modificación 2' puede ser 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, 2'-F, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-[2-(metilamino)-2-oxoetilo] (2'-O-

NMA) o 2'-FANA. En algunas modalidades, la modificación es 2'-F, 2'-OMe o 2'-MOE. En algunas modalidades, la modificación en un azúcar comprende una modificación del anillo de azúcar, que puede comprender la modificación de uno o más carbonos del anillo de azúcar. Por ejemplo, la modificación de un azúcar de un nucleótido puede comprender un oxígeno 2' de un azúcar unido a un 1'-carbono o 4'-carbono del azúcar, o un oxígeno 2' unido al 1'-carbono o 4'-carbono a través de un puente de etileno o metileno. En algunas modalidades, el nucleótido modificado tiene un azúcar acíclico que carece de un enlace de carbono 2' a carbono 3'. En algunas modalidades, el nucleótido modificado tiene un grupo tiol, por ejemplo, en la posición 4' del azúcar.

[0128] En algunas modalidades, el oligonucleótido descrito en el presente documento comprende al menos alrededor de 1 nucleótido modificado (por ejemplo, al menos 1, al menos 5, al menos 10, al menos 15, al menos 20, al menos 25, al menos 30, al menos 35, al menos 40, al menos 45, al menos 50, al menos 55, al menos 60 o más). En algunas modalidades, la cadena de sentido del oligonucleótido del ARNi comprende al menos alrededor de 1 nucleótido modificado (por ejemplo, al menos 1, al menos 5, al menos 10, al menos 15, al menos 20, al menos 25, al menos 30, al menos 35 o más). En algunas modalidades, la cadena antisentido del oligonucleótido comprende al menos alrededor de 1 nucleótido modificado (por ejemplo, al menos 1, al menos 5, al menos 10, al menos 15, al menos 20 o más).

[0129] En algunas modalidades, se modifican todos los nucleótidos de la cadena de sentido del oligonucleótido. En algunas modalidades, se modifican todos los nucleótidos de la cadena antisentido del oligonucleótido. En algunas modalidades, se modifican todos los nucleótidos del oligonucleótido (es decir, tanto los nucleótidos de la cadena de sentido como los de la cadena antisentido). En algunas modalidades, el nucleótido modificado comprende una modificación en 2' (p. ej., 2'-F o 2'-OMe, 2'-MOE y 2'-FANA). En algunas modalidades, el nucleótido modificado comprende una modificación en 2' (p. ej., 2'-F o 2'-OMe).

[0130] En algunas modalidades, la descripción proporciona oligonucleótidos que tienen diferentes patrones de modificación. En algunas modalidades, los oligonucleótidos modificados comprenden una secuencia de cadena de sentido que tiene un patrón de modificación como se establece en los Ejemplos y el Listado de secuencias y una cadena antisentido que tiene un patrón de modificación como se establece en los Ejemplos y el Listado de secuencias.

[0131] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene nucleótidos que están modificados con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que comprende nucleótidos que están modificados con 2'-F y 2'-OMe. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que tiene nucleótidos que están modificados con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido

comprende una cadena de sentido que comprende nucleótidos que están modificados con 2'-F y 2'-OMe.

[0132] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido donde alrededor de 10-15 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 % o 15 % de los nucleótidos de la cadena de sentido comprenden una modificación 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido donde alrededor de 18-23 % (por ejemplo, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 % o 23 %) de los nucleótidos de la cadena de sentido comprende una modificación 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido donde alrededor de 38-43 % (por ejemplo, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 % o 43 %) de los nucleótidos de la cadena de sentido comprende una modificación 2'-F. En algunas modalidades, alrededor de 11 % de los nucleótidos de la cadena de sentido comprenden una modificación 2'-F. En algunas modalidades, alrededor de 22 % de los nucleótidos de la cadena de sentido comprenden una modificación 2'-F. En algunas modalidades, alrededor de 40 % de los nucleótidos de la cadena de sentido comprenden una modificación 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido con alrededor de 25 % a alrededor de 35 % (por ejemplo, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 % o 35 %) de los nucleótidos de la cadena antisentido que comprende una modificación 2'-F. En algunas modalidades, alrededor de 32 % de los nucleótidos de la cadena antisentido comprenden una modificación 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene de alrededor de 15 % a alrededor de 25 % (por ejemplo, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 % o 25 %) de sus nucleótidos que comprenden una modificación 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene alrededor de 35-45 % (por ejemplo, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 % o 45 %) de su nucleótidos que comprenden una modificación 2'-F. En algunas modalidades, alrededor de 19 % de los nucleótidos en el oligonucleótido comprenden una modificación 2'-F. En algunas modalidades, alrededor de 29 % de los nucleótidos en el oligonucleótido comprenden una modificación 2'-F. En algunas modalidades, alrededor de 40 % de los nucleótidos en el oligonucleótido comprenden una modificación 2'-F.

[0133] En algunas modalidades, una o más de las posiciones 8, 9, 10 u 11 de una cadena de sentido de 36 nucleótidos se modifican con un grupo 2'-F. En algunas modalidades, una o más de las posiciones 8, 9, 10 u 11 de una cadena de sentido que comprende un tallo-bucle se modifican con un grupo 2'-F. En algunas modalidades, el resto de azúcar en cada nucleótido en las posiciones 1 a 7 y 12 a 20 de una cadena de sentido de 36 nucleótidos se modifica con un 2'-OMe. En algunas modalidades, el resto de azúcar en cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1-7 y 12-20 de una cadena de sentido que comprende un tallo-bucle se modifica con

un 2'-OMe. En algunas modalidades, el resto de azúcar en cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1-7 y 12-36 en la cadena de sentido se modifica con un 2'-OMe.

[0134] En algunas modalidades, una o más de las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 y 17 de la cadena de sentido se modifican con un 2'-F.

[0135] En algunas modalidades, la cadena antisentido tiene 3 nucleótidos que están modificados en la posición 2' del resto de azúcar con un 2'-F. En algunas modalidades, el resto de azúcar en las posiciones 2, 5 y 14 y opcionalmente hasta 3 de los nucleótidos en las posiciones 1, 3, 7 y 10 de la cadena antisentido se modifican con un 2'-F. En algunas modalidades, el resto de azúcar en las posiciones 2, 5 y 14 y opcionalmente hasta 3 de los nucleótidos en las posiciones 3, 4, 7 y 10 de la cadena antisentido se modifican con un 2'-F. En otras modalidades, el resto de azúcar en cada una de las posiciones 2, 5 y 14 de la cadena antisentido se modifica con el 2'-F. En otras modalidades, el resto de azúcar en cada una de las posiciones 1, 2, 5 y 14 de la cadena antisentido se modifica con el 2'-F. En otras modalidades, el resto de azúcar en cada una de las posiciones 2, 4, 5 y 14 de la cadena antisentido se modifica con el 2'-F. En incluso otras modalidades, el resto de azúcar en cada una de las posiciones 1, 2, 3, 5, 7 y 14 de la cadena antisentido se modifica con el 2'-F. En otras modalidades, el resto de azúcar en cada una de las posiciones 2, 3, 4, 5, 7 y 14 de la cadena antisentido se modifica con el 2'-F. En otra modalidad más, el resto de azúcar en cada una de las posiciones 1, 2, 3, 5, 10 y 14 de la cadena antisentido se modifica con el 2'-F. En otras modalidades, el resto de azúcar en cada una de las posiciones 2, 3, 4, 5, 10 y 14 de la cadena antisentido se modifica con el 2'-F. En otra modalidad, el resto de azúcar en cada una de las posiciones 2, 3, 5, 7, 10 y 14 de la cadena antisentido se modifica con el 2'-F. En otras modalidades, el resto de azúcar en cada una de las posiciones en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 de una cadena antisentido duplicada con una cadena de sentido de 36 nucleótidos se modifica con el 2'-F. En otras modalidades, el resto de azúcar en cada una de las posiciones en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 de una cadena antisentido duplicada con una cadena de sentido que comprende un tallo-bucle se modifica con el 2'-F.

[0136] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 2 y 14 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 2, 5 y 14 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 1, 2, 5 y 14 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 2, 4, 5 y 14 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones

1, 2, 3, 5, 7 y 14 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7 y 14 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 1, 2, 3, 5, 10 y 14 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 2, 3, 4, 5, 10 y 14 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido de 36 nucleótidos y una cadena antisentido, en donde la cadena antisentido comprende un resto de azúcar en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que comprende un tallo-bucle y una cadena antisentido, en donde la cadena antisentido comprende un resto de azúcar en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 16 y 19 modificado con 2'-F.

[0137] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 5 y 14 de la cadena antisentido modificado con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la cadena antisentido modificado con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'- O-NMA y 2'-FANA.

[0138] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1, 2, 5 y 14 de la cadena antisentido modificado con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la cadena antisentido modificado con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'- O-NMA y 2'-FANA.

[0139] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 4, 5 y 14 de la cadena antisentido modificado con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la cadena antisentido modificado con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'- O-NMA y 2'-FANA.

[0140] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1, 2, 3, 5, 7 y 14 de la cadena antisentido modificado con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la cadena antisentido modificado con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'- O-NMA y 2'-FANA.

[0141] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene

el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7 y 14 de la cadena antisentido modificado con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la cadena antisentido modificado con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'- O-NMA y 2'-FANA.

[0142] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1, 2, 3, 5, 10 y 14 de la cadena antisentido modificado con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la cadena antisentido modificado con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'- O-NMA y 2'-FANA.

[0143] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 3, 4, 5, 10 y 14 de la cadena antisentido modificado con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la cadena antisentido modificado con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'- O-NMA y 2'-FANA.

[0144] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 3, 5, 7, 10 y 14 de la cadena antisentido modificado con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la cadena antisentido modificado con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'- O-NMA y 2'-FANA.

[0145] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido de 36 nucleótidos y una cadena antisentido, en donde la cadena antisentido comprende un resto de azúcar en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 de la cadena antisentido modificado con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la cadena antisentido modificado con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'- O-NMA y 2'-FANA. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que comprende un tallo-bucle y una cadena antisentido, en donde la cadena antisentido comprende un resto de azúcar en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 de la cadena antisentido modificado con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la cadena antisentido modificado con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'- O-NMA y 2'-FANA.

[0146] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 16 y 19 de la cadena antisentido modificado con 2'-F y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la cadena antisentido modificado con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'- O-NMA y 2'-FANA.

[0147] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7, posición 8, posición 9, posición 10, posición 11, posición 12, posición 13, posición 14, posición 15, posición 16, posición 17, posición 18, posición 19, posición 20, posición 21 o posición 22 modificado con 2'-F.

[0148] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7, posición 8, posición 9, posición 10, posición 11, posición 12, posición 13, posición 14, posición 15, posición 16, posición 17, posición 18, posición 19, posición 20, posición 21 o posición 22 modificado con 2'-OMe.

[0149] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7, posición 8, posición 9, posición 10, posición 11, posición 12, posición 13, posición 14, posición 15, posición 16, posición 17, posición 18, posición 19, posición 20, posición 21 o posición 22 modificado con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina , 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA.

[0150] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido de 36 nucleótidos que tiene el resto de azúcar en las posiciones 8-11 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que comprende un tallo-bucle y el resto de azúcar en las posiciones 8-11 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido de 36 nucleótidos que tiene el resto de azúcar en las posiciones 1-7 y 12-17 o 12-20 modificado con 2'-OMe. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que comprende un tallo-bucle y el resto de azúcar en las posiciones 1-7 y 12-17 o 12-20 modificado con 2'-OMe. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido de 36 nucleótidos que tiene el resto de azúcar en las posiciones 1-7 y 12-17, 12-20 o 12-22 modificado con 2'-OMe. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que comprende un tallo-bucle y el resto de azúcar en las posiciones 1-7 y 12-17, 12-20, o 12-22 modificado con 2'-OMe. En

algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido de 36 nucleótidos que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1-7 y 12-17 o 12-20 de la cadena de sentido modificado con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2 '-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido y un tallo-bucle y que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1-7 y 12-17 o 12-20 de la cadena de sentido modificado con una modificación seleccionada del grupo que consta de 2 '-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido de 36 nucleótidos que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1-7 y 12-17, 12-20 o 12-22 de la cadena de sentido modificado con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2 '-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que comprende un tallo-bucle y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1-7 y 12-17, 12-20 o 12-22 de la cadena de sentido modificado con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2 '-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA.

[0151] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 y 17 modificado con 2'-F. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que tiene el resto de azúcar en las posiciones 1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 16 y 18-20 modificado con 2'-OMe. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 16, y 18-20 de la cadena de sentido modificado con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2 '-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 1-7 y 12-17, 12-20 o 12-22 de la cadena de sentido modificado con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2 '-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA.

[0152] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que tiene el resto de azúcar en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7, posición 8, posición 9, posición 10, posición 11, posición 12, posición 13, posición 14, posición 15, posición 16, posición 17, posición 18, posición 19, posición 20, posición 21, posición 22, posición 23, posición 24, posición 25, posición 26, posición 27, posición 28, posición 29,

posición 30, posición 31, posición 32, posición 33, posición 34, posición 35 o posición 36 modificado con 2'-F.

[0153] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que tiene el resto de azúcar en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7, posición 8, posición 9, posición 10, posición 11, posición 12, posición 13, posición 14, posición 15, posición 16, posición 17, posición 18, posición 19, posición 20, posición 21, posición 22, posición 23, posición 24, posición 25, posición 26, posición 27, posición 28, posición 29, posición 30, posición 31, posición 32, posición 33, posición 34, posición 35 o posición 36 modificado con 2'-OMe.

[0154] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que tiene el resto de azúcar en la posición 1, posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7, posición 8, posición 9, posición 10, posición 11, posición 12, posición 13, posición 14, posición 15, posición 16, posición 17, posición 18, posición 19, posición 20, posición 21, posición 22, posición 23, posición 24, posición 25, posición 26, posición 27, posición 28, posición 29, posición 30, posición 31, posición 32, posición 33, posición 34, posición 35 o posición 36 modificado con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA.

[0155] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 de la cadena antisentido modificada con 2'-F, y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la cadena antisentido modificada con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe , 2'-MOE, 2'-O-NMA y ácido 2'-desoxi-2'-fluoro-β-d-arabinonucleico (2'-FANA); y una cadena de sentido de 36 nucleótidos que tiene el resto de azúcar en cada uno de los nucleótidos en las posiciones 8-11 de la cadena de sentido modificada con 2'-F, y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la cadena antisentido modificado con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y ácido 2′-desoxi-2′-fluoro-β-d-arabinonucleico (2'-FANA). En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 14 de la cadena antisentido modificada con 2'-F, y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la cadena antisentido modificada con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe , 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA; y una cadena de sentido que comprende un tallo-bucle y el resto de azúcar en cada uno de los nucleótidos en las

posiciones 8-11 de la cadena de sentido modificada con 2'-F, y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la cadena antisentido modificado con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, 2'-EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA.

[0156] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que tiene el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 16, y 19 de la cadena antisentido modificada con 2'-F, y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la cadena antisentido modificada con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe , 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA; y una cadena de sentido que tiene el resto de azúcar en cada uno de los nucleótidos en las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15, y 17 de la cadena de sentido modificada con 2'-F, y el resto de azúcar de cada uno de los nucleótidos restantes de la cadena antisentido modificado con una modificación seleccionada del grupo que consiste en 2'-O-propargilo, 2'-O-propilamina, 2'-amino, 2'-etilo, EA, 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-NMA y 2'-FANA.

[0157] En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 769 y 804, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 770 y 805, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 772 y 807, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 773 y 808, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 774 y 809, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 775 y 810, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;
i) SEQ ID NO: 777 y 812, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 778 y 813, respectivamente;
k) SEQ ID NO: 779 y 814, respectivamente;
l) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
m) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
n) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;
o) SEQ ID NO: 783 y 818, respectivamente;
p) SEQ ID NO: 784 y 819, respectivamente;
q) SEQ ID NO: 785 y 820, respectivamente;
r) SEQ ID NO: 786 y 821, respectivamente;

s) SEQ ID NO: 787 y 822, respectivamente;

t) SEQ ID NO: 788 y 823, respectivamente;

u) SEQ ID NO: 789 y 824, respectivamente;

v) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;

w) SEQ ID NO: 791 y 826, respectivamente;

x) SEQ ID NO: 792 y 827, respectivamente;

y) SEQ ID NO: 793 y 828, respectivamente;

z) SEQ ID NO: 794 y 829, respectivamente;

aa) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;

bb) SEQ ID NO: 796 y 831, respectivamente;

cc) SEQ ID NO: 797 y 832, respectivamente;

dd) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;

ee) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;

ff) SEQ ID NO: 800 y 835, respectivamente;

gg) SEQ ID NO: 801 y 836, respectivamente;

hh) SEQ ID NO: 802 y 837, respectivamente;

ii) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y

jj) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde una o más de las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 o 17 de la cadena de sentido están modificadas con un grupo 2'-F.

[0158] En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;

b) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;

d) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;

f) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;

g) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;

h) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;

i) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;

j) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y

k) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde una o más de las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 o 17 de la cadena de sentido están modificadas con un grupo 2'-F.

[0159] En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido de un oligonucleótido

comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;

b) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;

d) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;

f) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y

g) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde una o más de las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 o 17 de la cadena de sentido están modificadas con un grupo 2'-F.

Fosfato de extremo 5'

[0160] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena antisentido comprende un fosfato de extremo 5'. En algunas modalidades, los grupos fosfato de extremo 5' del oligonucleótido mejoran la interacción con Ago2. Sin embargo, los oligonucleótidos que comprenden un grupo 5’-fosfato pueden ser susceptibles de degradación a través de fosfatasas u otras enzimas, lo que puede limitar su biodisponibilidad *in vivo*.En algunas modalidades, el oligonucleótido incluye análogos de fosfatos 5' que son resistentes a tal degradación. En algunas modalidades, el análogo de fosfato es fosfonato de oximetilo, fosfonato de vinilo o fosfonato de malonilo, o una combinación de los mismos. En determinadas modalidades, el extremo 5' de la cadena de oligonucleótidos está unido a un resto químico que imita las propiedades electrostáticas y estéricas de un grupo 5’-fosfato natural (“mimético de fosfato”).

[0161] En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene un análogo de fosfato en una posición del 4'-carbono del azúcar (denominado "análogo de 4'-fosfato"). Véase , por ejemplo, la publicación de solicitud de patente internacional n.° WO 2018/045317. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende un análogo de 4'-fosfato en un nucleótido de extremo 5'. En algunas modalidades, el análogo de fosfato es un fosfonato de oximetilo, en el que el átomo de oxígeno del grupo oximetilo está unido al resto de azúcar (por ejemplo, en su 4'-carbono) o análogo de este. En otras modalidades, el análogo de 4’-fosfato es un tiometilfosfonato o un aminometilfosfonato, en el que el átomo de azufre del grupo tiometilo o el átomo de nitrógeno del grupo aminometilo está unido al 4’-carbono del resto de azúcar o análogo de este. En determinadas modalidades, el análogo de 4'-fosfato es un oximetilfosfonato. En algunas modalidades, el oximetilfosfonato está representado por la fórmula $O–CH_2–PO(OH)_2$, $–O–CH_2–PO(OR)_2$, o -O-CH2-POOH(R), donde R se selecciona independientemente de H, CH_3, un grupo alquilo, CH_2CH_2CN, $CH_2OCOC(CH_3)_3$, $CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ o un grupo protector. En

determinadas modalidades, el grupo alquilo es CH_2CH_3. Más típicamente, R se selecciona independientemente de H, CH_3, o CH_2CH_3. En alguna modalidad, R es CH_3. En algunas modalidades, el análogo de 4'-fosfato es un 4'-oximetilfosfonato. En algunas modalidades, el nucleótido modificado que tiene el análogo 4'-fosfonato es una uridina. En algunas modalidades, el nucleótido modificado es 4'-O-monometilfosfonato-2'-O-metiluridina.

[0162] En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

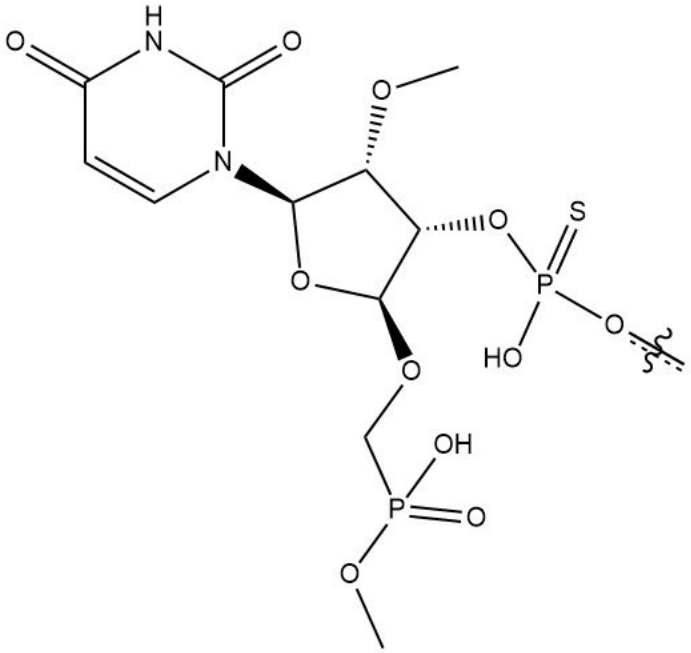
a) SEQ ID NO: 769 y 804, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 770 y 805, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 772 y 807, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 773 y 808, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 774 y 809, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 775 y 810, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;
i) SEQ ID NO: 777 y 812, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 778 y 813, respectivamente;
k) SEQ ID NO: 779 y 814, respectivamente;
l) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
m) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
n) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;
o) SEQ ID NO: 783 y 818, respectivamente;
p) SEQ ID NO: 784 y 819, respectivamente;
q) SEQ ID NO: 785 y 820, respectivamente;
r) SEQ ID NO: 786 y 821, respectivamente;
s) SEQ ID NO: 787 y 822, respectivamente;
t) SEQ ID NO: 788 y 823, respectivamente;
u) SEQ ID NO: 789 y 824, respectivamente;
v) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;
w) SEQ ID NO: 791 y 826, respectivamente;
x) SEQ ID NO: 792 y 827, respectivamente;
y) SEQ ID NO: 793 y 828, respectivamente;
z) SEQ ID NO: 794 y 829, respectivamente;
aa) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;

bb) SEQ ID NO: 796 y 831, respectivamente;
cc) SEQ ID NO: 797 y 832, respectivamente;
dd) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
ee) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;
ff) SEQ ID NO: 800 y 835, respectivamente;
gg) SEQ ID NO: 801 y 836, respectivamente;
hh) SEQ ID NO: 802 y 837, respectivamente;
ii) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y
jj) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde el oligonucleótido comprende un fosfato de extremo 5', opcionalmente un análogo de fosfato de extremo 5'.

[0163] En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:
a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
i) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y
k) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde el oligonucleótido comprende un fosfato de extremo 5', opcionalmente un análogo de fosfato de extremo 5'.

[0164] En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:
a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y
g) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde el oligonucleótido comprende un fosfato de extremo 5', opcionalmente un análogo de fosfato de extremo 5'.

[0165] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena antisentido que comprende un análogo de fosfato 4' en el nucleótido de extremo 5', en donde el nucleótido de extremo 5' comprende la siguiente estructura:



4'-O-monometilfosfonato-2'-O-metil uridina fosforotioato [MeFosfonato-4O-mUs].

Enlace entre nucleótidos modificado

[0166] En algunas modalidades, un oligonucleótido en el presente documento (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) comprende un enlace entre nucleótidos modificado. En algunas modalidades, las modificaciones o sustituciones de fosfato dan como resultado un oligonucleótido que comprende al menos alrededor de 1 (por ejemplo, al menos 1, al menos 2, al menos 3 o al menos 5) enlace entre nucleótidos modificado. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende de alrededor de 1 a alrededor de 10 (por ejemplo, 1 a 10, 2 a 8, 4 a 6, 3 a 10, 5 a 10, 1 a 5, 1 a 3 o 1 a 2) enlaces entre nucleótidos modificados. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 enlaces entre nucleótidos modificados.

[0167] Un enlace entre nucleótidos modificado puede ser un enlace fosforoditioato, un enlace fosforotioato, un enlace fosfotriéster, un enlace tionoalquilfosfonato, un enlace tionalquilfosfotriéster, un enlace fosforamidita, un enlace fosfonato o un enlace boranofosfato. En algunas modalidades, al menos un enlace entre nucleótidos modificado del oligonucleótido es un enlace fosforotioato.

[0168] En algunas modalidades, el oligonucleótido tiene un enlace fosforotioato entre una o más de las posiciones 1 y 2 de la cadena de sentido, las posiciones 1 y 2 de la cadena antisentido, las posiciones 2 y 3 de la cadena antisentido, las posiciones 3 y 4 de la cadena antisentido, las posiciones 20 y 21 de la cadena antisentido y las posiciones 21 y 22 de la cadena antisentido. En algunas modalidades, el oligonucleótidos descrito en la presente tiene un enlace fosforotioato entre cada una de las posiciones 1 y 2 de la cadena de sentido, las posiciones 1 y 2 de la cadena antisentido, las posiciones 2 y 3 de la cadena antisentido, las posiciones 20 y 21 de la cadena antisentido y las posiciones 21 y 22 de la cadena antisentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido descrito en el presente documento tiene un enlace fosforotioato entre cada una de (i) las posiciones 1 y 2 de la cadena de sentido; y (ii) las posiciones 1 y 2, las posiciones 2 y 3, las posiciones 3 y 4, las posiciones 20 y 21 y las posiciones 21 y 22 de la cadena antisentido.

[0169] En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 769 y 804, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 770 y 805, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 772 y 807, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 773 y 808, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 774 y 809, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 775 y 810, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;
i) SEQ ID NO: 777 y 812, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 778 y 813, respectivamente;
k) SEQ ID NO: 779 y 814, respectivamente;
l) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
m) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
n) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;
o) SEQ ID NO: 783 y 818, respectivamente;
p) SEQ ID NO: 784 y 819, respectivamente;
q) SEQ ID NO: 785 y 820, respectivamente;
r) SEQ ID NO: 786 y 821, respectivamente;
s) SEQ ID NO: 787 y 822, respectivamente;
t) SEQ ID NO: 788 y 823, respectivamente;
u) SEQ ID NO: 789 y 824, respectivamente;

v) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;
w) SEQ ID NO: 791 y 826, respectivamente;
x) SEQ ID NO: 792 y 827, respectivamente;
y) SEQ ID NO: 793 y 828, respectivamente;
z) SEQ ID NO: 794 y 829, respectivamente;
aa) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;
bb) SEQ ID NO: 796 y 831, respectivamente;
cc) SEQ ID NO: 797 y 832, respectivamente;
dd) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
ee) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;
ff) SEQ ID NO: 800 y 835, respectivamente;
gg) SEQ ID NO: 801 y 836, respectivamente;
hh) SEQ ID NO: 802 y 837, respectivamente;
ii) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y
jj) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde el oligonucleótido comprende un enlace entre nucleótidos modificado.

[0170] En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:
a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
i) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y
k) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde el oligonucleótido comprende un enlace entre nucleótidos modificado.

[0171] En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:
a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y
g) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde el oligonucleótido comprende un enlace entre nucleótidos modificado.

Modificaciones de base

[0172] En algunas modalidades, un oligonucleótido en el presente documento (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) tiene una o más nucleobases modificadas. En algunas modalidades, las nucleobases modificadas (también denominadas en la presente análogos de bases) se unen en la posición 1' de un resto de glúcido de nucleótido. En determinadas modalidades, una nucleobase modificada es una base nitrogenada. En determinadas modalidades, una nucleobase modificada no contiene un átomo de nitrógeno. Véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente estadounidense n.° 2008/0274462. En algunas modalidades, un nucleótido modificado comprende una base universal. En algunas modalidades, un nucleótido modificado no contiene una nucleobase (abásico).

[0173] En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:
a) SEQ ID NO: 769 y 804, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 770 y 805, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 772 y 807, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 773 y 808, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 774 y 809, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 775 y 810, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;
i) SEQ ID NO: 777 y 812, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 778 y 813, respectivamente;
k) SEQ ID NO: 779 y 814, respectivamente;
l) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
m) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
n) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;
o) SEQ ID NO: 783 y 818, respectivamente;

p) SEQ ID NO: 784 y 819, respectivamente;
q) SEQ ID NO: 785 y 820, respectivamente;
r) SEQ ID NO: 786 y 821, respectivamente;
s) SEQ ID NO: 787 y 822, respectivamente;
t) SEQ ID NO: 788 y 823, respectivamente;
u) SEQ ID NO: 789 y 824, respectivamente;
v) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;
w) SEQ ID NO: 791 y 826, respectivamente;
x) SEQ ID NO: 792 y 827, respectivamente;
y) SEQ ID NO: 793 y 828, respectivamente;
z) SEQ ID NO: 794 y 829, respectivamente;
aa) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;
bb) SEQ ID NO: 796 y 831, respectivamente;
cc) SEQ ID NO: 797 y 832, respectivamente;
dd) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
ee) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;
ff) SEQ ID NO: 800 y 835, respectivamente;
gg) SEQ ID NO: 801 y 836, respectivamente;
hh) SEQ ID NO: 802 y 837, respectivamente;
ii) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y
jj) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde el oligonucleótido comprende una o más nucleobases modificadas.

[0174] En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
i) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente; y

k) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde el oligonucleótido comprende una o más nucleobases modificadas.

[0175] En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido de un oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;

b) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;

d) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;

f) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente;

g) SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente, en donde el oligonucleótido comprende una o más nucleobases modificadas.

[0176] En algunas modalidades, una base universal es un resto heterocíclico ubicado en la posición 1' de un resto de azúcar de nucleótido en un nucleótido modificado, o la posición equivalente en una sustitución de resto de azúcar de nucleótido, que, cuando está presente en un dúplex, se puede colocar opuesto a más de un tipo de base sin alterar sustancialmente la estructura del dúplex. En algunas modalidades, en comparación con un ácido nucleico mc de referencia (por ejemplo, un oligonucleótido) que es totalmente complementario a un ácido nucleico diana, un ácido nucleico mc que contiene una base universal forma un dúplex con el ácido nucleico diana que tiene una T_m inferior que un dúplex formado con el ácido nucleico complementario. En algunas modalidades, cuando se compara con un ácido nucleico mc de referencia en el que la base universal se ha reemplazado con una base para generar un único desemparejamiento, el ácido nucleico mc que contiene la base universal forma un dúplex con el ácido nucleico diana que tiene una T_m superior que un dúplex formado con el ácido nucleico que contiene la base desemparejada.

[0177] Los ejemplos no limitativos de nucleótidos de unión universal incluyen, entre otros, inosina, 1-β-D-ribofuranosil-5-nitroindol y/o 1-β-D-ribofuranosil-3-nitropirrol (véase, la publicación de solicitud de patente estadounidense n.° 2007/0254362; Van Aerschot et al. (1995) NUCLEIC ACIDS RES. 23:4363-4370; Loakes et al. (1995) NUCLEIC ACIDS RES. 23:2361-66; y Loakes y Brown (1994) NUCLEIC ACIDS RES. 22:4039-43).

Ligandos de direccionamiento

[0178] En algunas modalidades, es deseable dirigir el oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) a una o más células o a uno o más órganos. Tal estrategia puede ayudar a evitar

efectos indeseables en otros órganos, o evitar la pérdida indebida del oligonucleótido en células, tejidos u órganos que no se beneficiarían del oligonucleótido. Por consiguiente, en algunas modalidades, el oligonucleótido se modifica para facilitar el direccionamiento y/o la administración a un tejido, célula u órgano en particular (p. ej., para facilitar la administración del oligonucleótido al SNC). En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende al menos un nucleótido (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más nucleótidos) conjugado con uno o más ligandos de direccionamiento. En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 769 y 804, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 770 y 805, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 772 y 807, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 773 y 808, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 774 y 809, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 775 y 810, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;
i) SEQ ID NO: 777 y 812, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 778 y 813, respectivamente;
k) SEQ ID NO: 779 y 814, respectivamente;
l) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
m) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
n) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;
o) SEQ ID NO: 783 y 818, respectivamente;
p) SEQ ID NO: 784 y 819, respectivamente;
q) SEQ ID NO: 785 y 820, respectivamente;
r) SEQ ID NO: 786 y 821, respectivamente;
s) SEQ ID NO: 787 y 822, respectivamente;
t) SEQ ID NO: 788 y 823, respectivamente;
u) SEQ ID NO: 789 y 824, respectivamente;
v) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;
w) SEQ ID NO: 791 y 826, respectivamente;
x) SEQ ID NO: 792 y 827, respectivamente;
y) SEQ ID NO: 793 y 828, respectivamente;
z) SEQ ID NO: 794 y 829, respectivamente;

aa) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;
bb) SEQ ID NO: 796 y 831, respectivamente;
cc) SEQ ID NO: 797 y 832, respectivamente;
dd) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
ee) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;
ff) SEQ ID NO: 800 y 835, respectivamente;
gg) SEQ ID NO: 801 y 836, respectivamente;
hh) SEQ ID NO: 802 y 837, respectivamente; y
ii) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente, en donde el oligonucleótido comprende un ligando de direccionamiento conjugado con al menos un nucleótido.

[0179] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende al menos un nucleótido (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más nucleótidos) conjugado con uno o más ligandos de direccionamiento. En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:
a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
i) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente; y
j) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente, en donde el oligonucleótido comprende un ligando de direccionamiento conjugado con al menos un nucleótido.

[0180] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende al menos un nucleótido (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más nucleótidos) conjugado con uno o más ligandos de direccionamiento. En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:
a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente; y

f) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente, en donde el oligonucleótido comprende un ligando de direccionamiento conjugado con al menos un nucleótido.

[0181] En algunas modalidades, el ligando de direccionamiento comprende un carbohidrato, aminoazúcar, colesterol, péptido, polipéptido o proteína o parte de una proteína (p. ej., un anticuerpo o fragmento de anticuerpo). En algunas modalidades, el ligando de direccionamiento es un aptámero. Por ejemplo, el ligando de direccionamiento puede ser un péptido RGD que se usa para dirigirse a la vasculatura tumoral o células de glioma, péptido CREKA para dirigirse a la vasculatura o estoma tumoral, transferrina, lactoferrina o un aptámero para dirigirse a los receptores de transferrina expresados en la vasculatura del SNC, o un anticuerpo anti-EGFR para dirigirse a EGFR en células de glioma. En determinadas modalidades, el ligando de direccionamiento es uno o más restos de GalNAc. En algunas modalidades, el ligando de direccionamiento es uno o más restos de lípidos.

[0182] En algunas modalidades, 1 o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) nucleótidos del oligonucleótido se conjugan cada uno con un ligando de direccionamiento separado. En algunas modalidades, 2 a 4 nucleótidos del oligonucleótido se conjugan cada uno con un ligando de direccionamiento separado. En algunas modalidades, los ligandos de direccionamiento se conjugan con 2 a 4 nucleótidos en cualquiera de los extremos de la cadena de sentido o antisentido (p. ej., los ligandos de direccionamiento se conjugan con un saliente o extensión de 2 a 4 nucleótidos en el extremo 5' o 3' de la cadena de sentido o antisentido) de modo que los ligandos de direccionamiento se asemejen a las cerdas de un cepillo de dientes y el oligonucleótido se parezca a un cepillo de dientes. Por ejemplo, el oligonucleótido puede comprender un tallo-bucle en el extremo 5' o 3' de la cadena de sentido y 1, 2, 3 o 4 nucleótidos del bucle del tallo pueden conjugarse individualmente con un ligando de direccionamiento. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende un tallo-bucle en el extremo 3' de la cadena de sentido, en donde el bucle del tallo-bucle comprende un triL o un tetraL, y en donde los 3 o 4 nucleótidos que comprenden el triL o el tetraL, respectivamente, están conjugados individualmente a un ligando de direccionamiento. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende un extremo romo en el extremo 3' del oligonucleótido y uno o más ligandos de direccionamiento conjugados con al menos un nucleótido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende un extremo romo en el extremo 3' del oligonucleótido y uno o más ligandos de direccionamiento conjugados con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido.

Conjugación de GalNAc

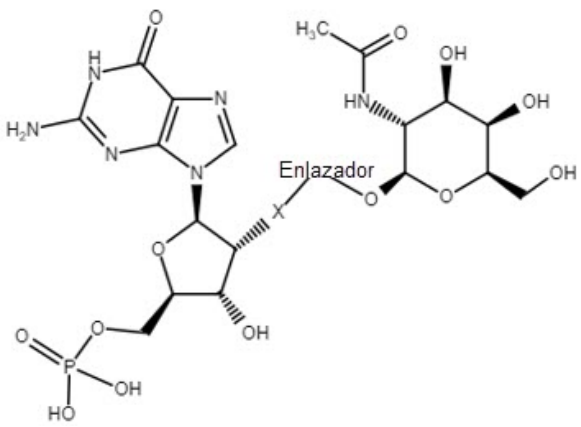
[0183] GalNAc es un ligando de alta afinidad para el receptor de asialoglicoproteína (ASGPR), que se expresa principalmente en la superficie sinusoidal de las células de los hepatocitos y tiene un papel importante en la unión, internalización y posterior depuración de las glicoproteínas circulantes que contienen residuos de galactosa de extremo o GalNAc (asialoglicoproteínas). La conjugación (indirecta o directa) de restos de GalNAc con los oligonucleótidos de la presente se puede usar para su direccionamiento a ASGPR expresado en células. En algunas modalidades, el oligonucleótido se conjuga con al menos uno o más restos de GalNAc, en donde los restos de GalNAc dirigen al oligonucleótido a un ASGPR expresado en células hepáticas humanas (por ejemplo, hepatocitos humanos). En algunas modalidades, el resto de GalNAc dirige el oligonucleótido al hígado.

[0184] En algunas modalidades, un oligonucleótido de la presente descripción se conjuga directa o indirectamente con un GalNAc monovalente. En algunas modalidades, el oligonucleótido se conjuga directa o indirectamente con más de un GalNAc monovalente (es decir, se conjuga con 2, 3 o 4 restos de GalNAc monovalente y, normalmente, se conjuga con 3 o 4 restos de GalNAc monovalente). En algunas modalidades, el oligonucleótido se conjuga con uno o más restos de GalNAc bivalente, GalNAc trivalente o GalNAc tetravalente. En algunas modalidades, el resto GalNAc bivalente, trivalente o tetravalente se conjuga con el oligonucleótido a través de un enlazador ramificado. En algunas modalidades, el resto GalNAc monovalente se conjuga con un primer nucleótido y el resto GalNAc bivalente, trivalente o tetravalente se conjuga con un segundo nucleótido a través de un enlazador ramificado.

[0185] En algunas modalidades, 1 o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) nucleótidos del oligonucleótido se conjugan cada uno con un resto de GalNAc. En algunas modalidades, 2 a 4 nucleótidos de un tetraL se conjugan cada uno con un GalNAc separado. En algunas modalidades, cada uno de 1 a 3 nucleótidos de un triL se conjuga con un GalNAc separado. En algunas modalidades, los ligandos de direccionamiento se conjugan con 2 a 4 nucleótidos en cualquiera de los extremos de la cadena de sentido o antisentido (por ejemplo, los ligandos se conjugan con un saliente o extensión de 2 a 4 nucleótidos en el extremo 5' o 3' de la cadena de sentido o antisentido) de modo que los restos de GalNAc se asemejen a las cerdas de un cepillo de dientes y el oligonucleótido se parezca a un cepillo de dientes. En algunas modalidades, los restos de GalNAc se conjugan con un nucleótido de la cadena de sentido. Por ejemplo, se pueden conjugar 4 restos de GalNAc con nucleótidos en el tetraL de la cadena de sentido, donde cada resto de GalNAc se conjuga con 1 nucleótido.

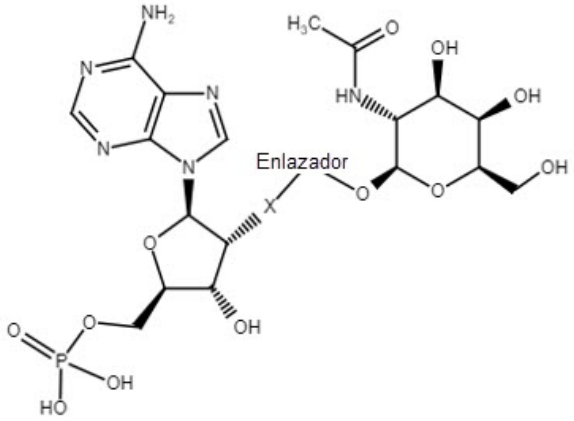
[0186] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende un tetraL, en donde el tetraL es cualquier combinación de nucleótidos de adenina (A) y guanina (G). En algunas modalidades, el

tetraL comprende un resto GalNAc monovalente unido a uno o más nucleótidos de guanina (G) del tetrabucle a través de cualquier enlazador descrito en el presente documento, como se muestra a continuación (X = heteroátomo):



.

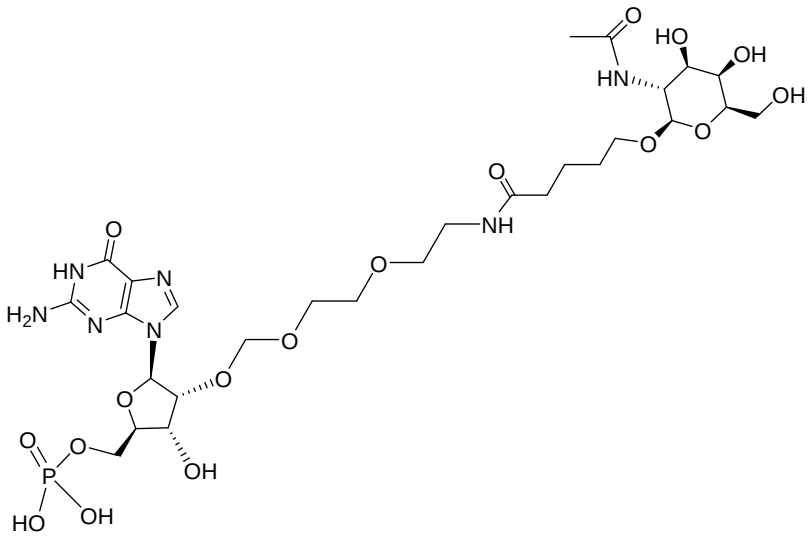
[0187] En algunas modalidades, el tetraL tiene un GalNAc monovalente unido a uno o más nucleótidos de adenina del tetrabucle a través de cualquier enlazador descrito en este documento, como se muestra a continuación (X = heteroátomo):



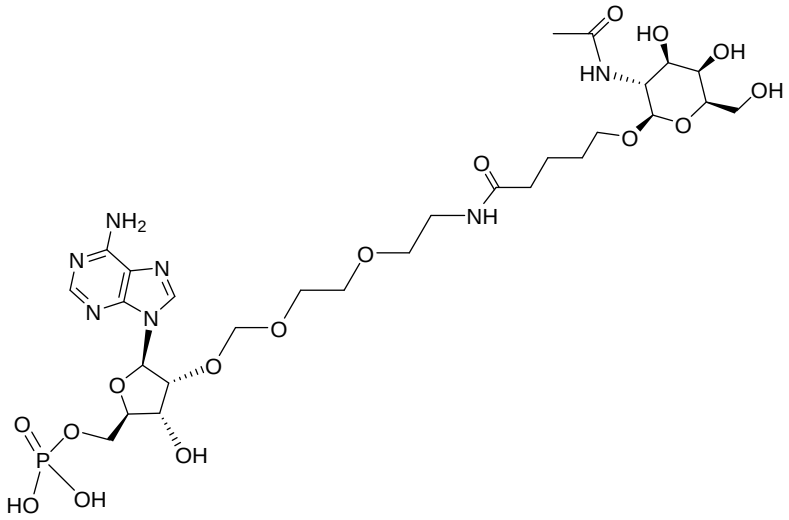
.

.

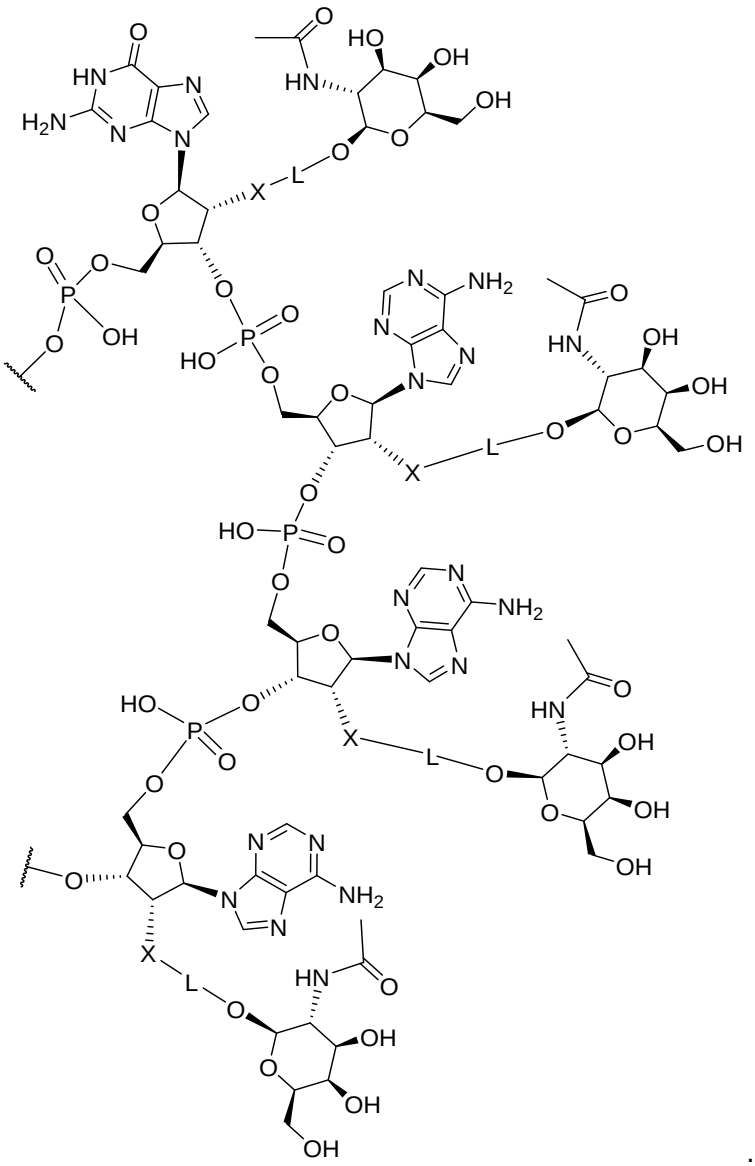
[0188] En algunas modalidades, un oligonucleótido en el presente documento (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) comprende un GalNAc monovalente unido a un nucleótido de guanina denominado [ademG-GalNAc] o 2'-aminodietoximetanol-Guanina-GalNAc, como se muestra a continuación:



[0189] En algunas modalidades, un oligonucleótido en el presente documento comprende un GalNAc monovalente unido a un nucleótido de adenina, denominado [ademA-GalNAc] o 2'-aminodietoximetanol-adenina-GalNAc, como se muestra a continuación:

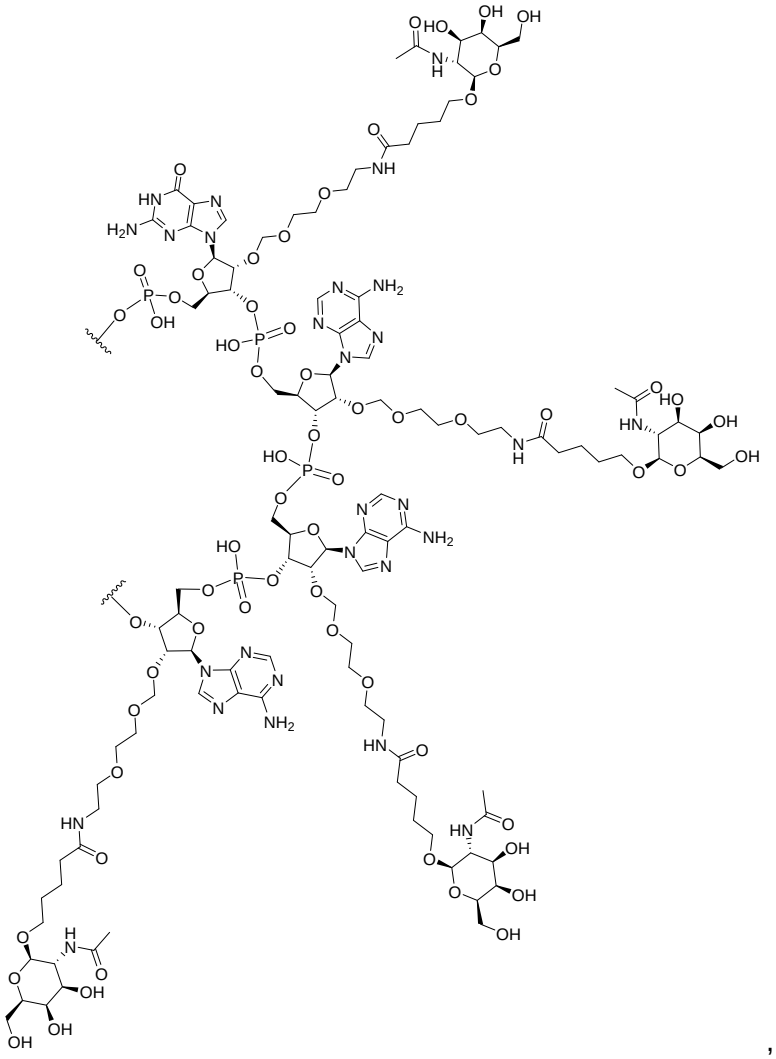


[0190] A continuación se muestra un ejemplo de dicha conjugación para un bucle que comprende de 5' a 3' la secuencia de nucleótidos GAAA (L = enlazador, X = heteroátomo) y se muestran puntos de unión al tallo. Dicho bucle puede estar presente, por ejemplo, en las posiciones 27-30 de la cadena de sentido de cualquiera de las cadenas de sentido enumeradas en las Tablas 4 y 5. En la fórmula química,  se usa para describir un punto de unión a la cadena de oligonucleótidos:

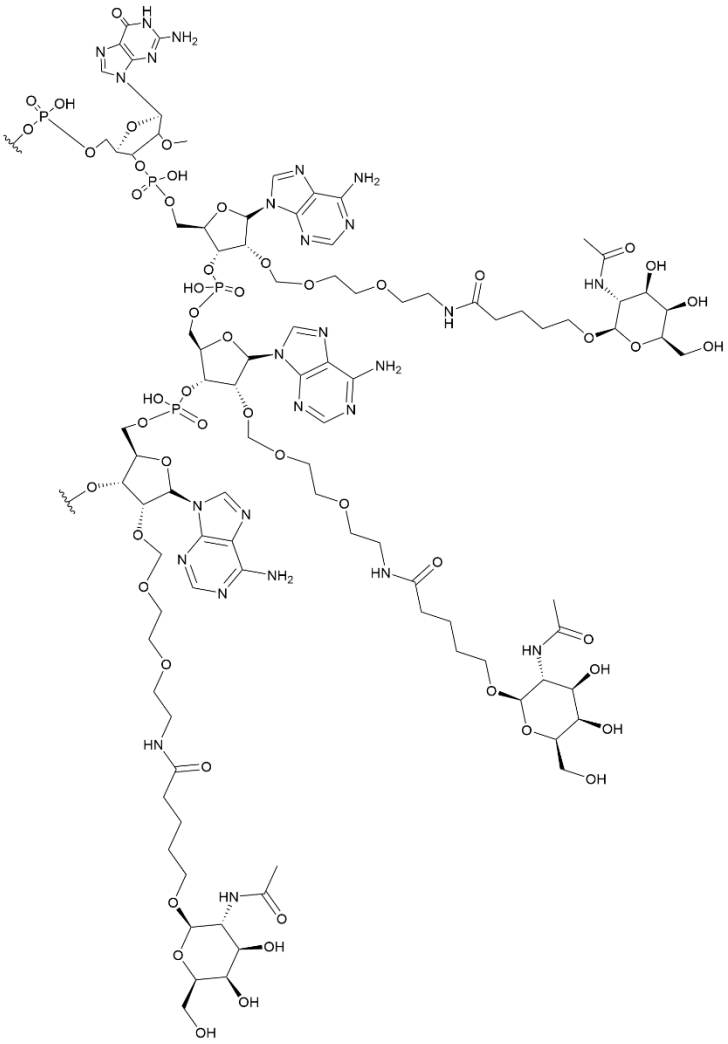


[0191] Pueden usarse métodos o química apropiados (por ejemplo, química de clic) para enlazar un ligando de direccionamiento a un nucleótido. En algunas modalidades, un ligando de direccionamiento se conjuga con un nucleótido usando un enlazador de clic. En algunas modalidades, se usa un enlazador a base de acetal para conjugar un ligando de direccionamiento a un nucleótido de cualquiera de los oligonucleótidos descritos en la presente. Los enlazadores a base de acetal se describen, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente internacional n.° WO 2016/100401. En algunas modalidades, el enlazador es un enlazador lábil. Sin embargo, en otras modalidades, el enlazador es estable. A continuación se muestran ejemplos de un bucle que comprende de 5' a 3' los nucleótidos GAAA, en el que los restos de GalNAc se unen a 3 o 4 nucleótidos del bucle utilizando un enlazador de acetal. Dicho bucle puede estar presente, por ejemplo, en las posiciones 27-30 de cualquiera de las cadenas de sentido mencionadas en las

Tablas 4 y 5. En la fórmula química,  es un punto de unión a la cadena de oligonucleótidos:



,



[0192] Como se mencionó, se pueden usar varios métodos apropiados o técnicas de síntesis química (por ejemplo, química de clic) para unir un ligando de direccionamiento a un nucleótido. En algunas modalidades, un ligando de direccionamiento se conjuga con un nucleótido usando un enlazador de clic. En algunas modalidades, se usa un enlazador a base de acetal para conjugar un ligando de direccionamiento a un nucleótido de cualquiera de los oligonucleótidos descritos en la presente. Los enlazadores a base de acetal se describen, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente internacional n.° WO 2016/100401. En algunas modalidades, el enlazador es un enlazador lábil. Sin embargo, en otras modalidades, el enlazador es un enlazador estable.

[0193] En algunas modalidades, se proporciona una extensión dúplex (por ejemplo, de hasta 3, 4, 5 o 6 pb de longitud) entre un ligando de direccionamiento (por ejemplo, un resto GalNAc) y un oligonucleótido de ARNi. En algunas modalidades, el oligonucleótido de la presente no tiene un GalNAc conjugado con este.

[0194] En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 769 y 804, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 770 y 805, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 772 y 807, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 773 y 808, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 774 y 809, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 775 y 810, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;
i) SEQ ID NO: 777 y 812, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 778 y 813, respectivamente;
k) SEQ ID NO: 779 y 814, respectivamente;
l) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;
m) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;
n) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;
o) SEQ ID NO: 783 y 818, respectivamente;
p) SEQ ID NO: 784 y 819, respectivamente;
q) SEQ ID NO: 785 y 820, respectivamente;
r) SEQ ID NO: 786 y 821, respectivamente;
s) SEQ ID NO: 787 y 822, respectivamente;
t) SEQ ID NO: 788 y 823, respectivamente;
u) SEQ ID NO: 789 y 824, respectivamente;
v) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;
w) SEQ ID NO: 791 y 826, respectivamente;
x) SEQ ID NO: 792 y 827, respectivamente;
y) SEQ ID NO: 793 y 828, respectivamente;
z) SEQ ID NO: 794 y 829, respectivamente;
aa) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;
bb) SEQ ID NO: 796 y 831, respectivamente;
cc) SEQ ID NO: 797 y 832, respectivamente;
dd) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;
ee) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;
ff) SEQ ID NO: 800 y 835, respectivamente;

gg) SEQ ID NO: 801 y 836, respectivamente;

hh) SEQ ID NO: 802 y 837, respectivamente; y

ii) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente, en donde el oligonucleótido el oligonucleótido comprende al menos un resto GalNAc conjugado con un nucleótido.

[0195] En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;

b) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;

d) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;

f) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;

g) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;

h) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;

i) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente; y

j) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente, en donde el oligonucleótido el oligonucleótido comprende al menos un resto GalNAc conjugado con un nucleótido.

[0196] En algunas modalidades, las cadenas de sentido y antisentido del oligonucleótido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;

b) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;

d) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente; y

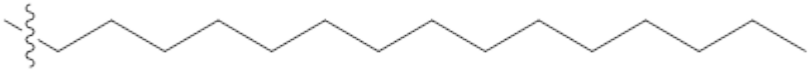
f) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente, en donde el oligonucleótido el oligonucleótido comprende al menos un resto GalNAc conjugado con un nucleótido.

Conjugación de lípidos

[0197] En algunas modalidades, uno o más restos lipídicos se conjugan con un nucleótido de extremo 5' de una cadena de sentido. En algunas modalidades, uno o más restos lipídicos se conjugan con un nucleótido de adenina. En algunas modalidades, uno o más restos lipídicos se conjugan con un nucleótido de guanina. En algunas modalidades, uno o más restos lipídicos se conjugan con un nucleótido de citosina. En algunas modalidades, uno o más restos lipídicos se conjugan con un nucleótido de timina. En algunas modalidades, uno o más restos lipídicos se

conjugan con un nucleótido de uracilo.

[0198] En algunas modalidades, el resto lipídico es una cadena hidrocarbonada. En algunas modalidades, la cadena hidrocarbonada está saturada. En algunas modalidades, la cadena hidrocarbonada no está saturada. En algunas modalidades, la cadena hidrocarbonada está ramificada. En algunas modalidades, la cadena hidrocarbonada es lineal. En algunos aspectos, el resto lipídico es una cadena hidrocarbonada C_8-C_{30}. En algunas modalidades, el resto lipídico es C_8:0, C_{10}:0, C_{11}:0, C_{12}:0, C_{14}:0, C_{16}:0, C_{17}:0, C_{18}:0, C_{18}:1, C_{18}:2, C_{22}:5, C_{22}:0, C_{24}:0, C_{26}:0, C_{22}:6, C_{24}:1, diacilo C_{16}:0 o diacilo C_{18}:1. En algunas modalidades, el resto lipídico es una cadena hidrocarbonada C_{16}. En algunas modalidades, la cadena hidrocarbonada C_{16} se representa como:



.

[0199] En algunas modalidades, la cadena de sentido tiene una longitud de 20-22 nucleótidos y el resto lipídico es una cadena hidrocarbonada que está conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, la cadena de sentido tiene una longitud de 20-22 nucleótidos y la cadena hidrocarbonada está conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, la cadena de sentido tiene una longitud de 20-22 nucleótidos y una cadena hidrocarbonada C_{14}-C_{22} está conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, la cadena de sentido tiene una longitud de 20-22 nucleótidos y una cadena hidrocarbonada C_{16} está conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, la cadena de sentido tiene una longitud de 20 nucleótidos y el resto lipídico está conjugado con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, la cadena de sentido tiene una longitud de 20 nucleótidos y el resto lipídico es una cadena hidrocarbonada que está conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, la cadena de sentido tiene una longitud de 20 nucleótidos y una cadena hidrocarbonada C_{14}-C_{22} está conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, la cadena de sentido tiene una longitud de 20 nucleótidos y una cadena hidrocarbonada C_{16} está conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido.

[0200] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una cadena de sentido de 20-22 nucleótidos de longitud; (ii) una cadena antisentido que comprende una secuencia saliente en 3' de uno o más nucleótidos de longitud; (iii) un extremo romo que comprende el extremo 3' de la cadena de sentido; y (iv) un resto lipídico conjugado con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una cadena de

sentido de 20-22 nucleótidos de longitud; (ii) una cadena antisentido que comprende una secuencia sobresaliente en 3' de uno o más nucleótidos de longitud; (iii) un extremo romo que comprende el extremo 3' de la cadena de sentido; y (iv) una cadena hidrocarbonada conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una cadena de sentido de 20-22 nucleótidos de longitud; (ii) una cadena antisentido que comprende una secuencia saliente en 3' de uno o más nucleótidos de longitud; (iii) un extremo romo que comprende el extremo 3' de la cadena de sentido; y (iv) una cadena hidrocarbonada C_{14}-C_{22} conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una cadena de sentido de 20-22 nucleótidos de longitud; (ii) una cadena antisentido que comprende una secuencia saliente en 3' de uno o más nucleótidos de longitud; (iii) un extremo romo que comprende el extremo 3' de la cadena de sentido; y (iv) una cadena hidrocarbonada C_{16} conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido.

[0201] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una cadena de sentido de 20 nucleótidos de longitud; (ii) una cadena antisentido de 22 nucleótidos que comprende una secuencia saliente en 3' de dos nucleótidos de longitud; (iii) un extremo romo que comprende el extremo 3' de la cadena de sentido; y (iv) un resto lipídico conjugado con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una cadena de sentido de 20 nucleótidos de longitud; (ii) una cadena antisentido de 22 nucleótidos que comprende una secuencia saliente en 3' de dos nucleótidos de longitud; (iii) un extremo romo que comprende el extremo 3' de la cadena de sentido; y (iv) una cadena hidrocarbonada conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una cadena de sentido de 20 nucleótidos de longitud; (ii) una cadena antisentido de 22 nucleótidos que comprende una secuencia saliente en 3' de dos nucleótidos de longitud; (iii) un extremo romo que comprende el extremo 3' de la cadena de sentido; y (iv) una cadena hidrocarbonada C_{14}-C_{22} conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una cadena de sentido de 20 nucleótidos de longitud; (ii) una cadena antisentido de 22 nucleótidos que comprende una secuencia saliente en 3' de dos nucleótidos de longitud; (iii) un extremo romo que comprende el extremo 3' de la cadena de sentido; y (iv) una cadena hidrocarbonada C_{16} conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido.

[0202] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT seleccionada de SEQ ID NO: 1125, 1127, 1130, 1019, 1031, 1044, 1064, 1065,

1067, 1083, 915, 1095, 1096, 1102, 1110, 923, 925, 1025, 1039, 1049, 1061, 1070, 1072, 1075, 1081, 1108, 1111, 1114, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, y 1124; (ii) una cadena de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la cadena antisentido; y (iii) un resto lipídico conjugado con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT seleccionada de SEQ ID NO: 1061, 1108, 1119, 1120, 1124, 1130, 1065, 1095, 1096, y 1102; (ii) una cadena de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la cadena antisentido; y (iii) un resto lipídico conjugado con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT seleccionada de SEQ ID NO: 1130, 1095, 1096, 1119, 1120, y 1124; (ii) una cadena de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la cadena antisentido; y (iii) un resto lipídico conjugado con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido.

[0203] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT seleccionada de SEQ ID NO: 1125, 1127, 1130, 1019, 1031, 1044, 1064, 1065, 1067, 1083, 915, 1095, 1096, 1102, 1110, 923, 925, 1025, 1039, 1049, 1061, 1070, 1072, 1075, 1081, 1108, 1111, 1114, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, y 1124; (ii) una cadena de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la cadena antisentido; y (iii) una cadena hidrocarbonada conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT seleccionada de SEQ ID NO: 1061, 1108, 1119, 1120, 1124, 1130, 1065, 1095, 1096, y 1102; (ii) una cadena de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la cadena antisentido; y (iii) una cadena hidrocarbonada conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT seleccionada de SEQ ID NO: 1130, 1095, 1096, 1119, 1120, y 1124; (ii) una cadena de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la cadena antisentido; y (iii) una cadena hidrocarbonada conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido.

[0204] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de

ARNm de MAPT seleccionada de SEQ ID NO: 1125, 1127, 1130, 1019, 1031, 1044, 1064, 1065, 1067, 1083, 915, 1095, 1096, 1102, 1110, 923, 925, 1025, 1039, 1049, 1061, 1070, 1072, 1075, 1081, 1108, 1111, 1114, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, y 1124; (ii) una cadena de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la cadena antisentido; y (iii) una cadena hidrocarbonada C_{14}-C_{22} conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT seleccionada de SEQ ID NO: 1061, 1108, 1119, 1120, 1124, 1130, 1065, 1095, 1096, y 1102; (ii) una cadena de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la cadena antisentido; y (iii) una cadena hidrocarbonada C_{14}-C_{22} conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT seleccionada de SEQ ID NO: 1130, 1095, 1096, 1119, 1120, y 1124; (ii) una cadena de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la cadena antisentido; y (iii) una cadena hidrocarbonada C_{14}-C_{22} conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido.

[0205] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT seleccionada de SEQ ID NO: 1125, 1127, 1130, 1019, 1031, 1044, 1064, 1065, 1067, 1083, 915, 1095, 1096, 1102, 1110, 923, 925, 1025, 1039, 1049, 1061, 1070, 1072, 1075, 1081, 1108, 1111, 1114, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, y 1124; (ii) una cadena de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la cadena antisentido; y (iii) una cadena hidrocarbonada C_{16} conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT seleccionada de SEQ ID NO: 1061, 1108, 1119, 1120, 1124, 1130, 1065, 1095, 1096, y 1102; (ii) una cadena de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la cadena antisentido; y (iii) una cadena hidrocarbonada C_{16} conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT seleccionada de SEQ ID NO: 1130, 1095, 1096, 1119, 1120, y 1124; (ii) una cadena de sentido de 19-25 nucleótidos que forma una región dúplex con la cadena antisentido; y (iii) una cadena hidrocarbonada C_{16} conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido.

[0206] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1681 y una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 815, en donde la cadena de sentido comprende un resto lipídico conjugado con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1681 y una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 815, en donde la cadena de sentido comprende una cadena hidrocarbonada conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1681 y una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 815, en donde la cadena de sentido comprende una cadena hidrocarbonada C_{14}-C_{22} conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido. En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1681 y una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 815, en donde la cadena de sentido comprende una cadena hidrocarbonada C_{16} conjugada con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido.

Oligonucleótidos de ARNi dirigidos a MAPT ejemplares

[0207] En algunas modalidades, el oligonucleótido de ARNi dirigido a *MAPT* para reducir la expresión génica de *MAPT* proporcionado por la descripción actual comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido, en donde todos los nucleótidos que comprenden la cadena de sentido y la cadena antisentido están modificados, en donde la cadena antisentido comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT de cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295, y en donde la región de complementariedad tiene una longitud de al menos 15 nucleótidos contiguos. En algunas modalidades, el nucleótido de extremo 5' de la cadena antisentido comprende 4'-O-monometilfosfonato-2'-O-metiluridina [MeFosfonato-4O-mU], como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, el nucleótido de extremo 5' de la cadena antisentido comprende un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, la cadena antisentido y la cadena de sentido comprenden uno o más nucleótidos modificados con 2'-F- y 2'-OMe y al menos un enlace fosforotioato. En algunas modalidades, la cadena antisentido comprende 4 enlaces fosforotioato y la cadena de sentido comprende 1 enlace fosforotioato. En algunas modalidades, la cadena antisentido comprende 5 enlaces fosforotioato y la cadena de sentido comprende 1 enlace fosforotioato.

[0208] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi)

comprende una cadena de sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 912-1295 y una cadena antisentido que comprende una secuencia complementaria seleccionada de las SEQ ID NO: 1296-1679.

[0209] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-384 y una cadena antisentido que comprende una secuencia complementaria seleccionada de las SEQ ID NO: 385-768.

[0210] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 769-803 y una cadena antisentido que comprende una secuencia complementaria seleccionada de las SEQ ID NO: 804-838.

[0211] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 769-803 y 1681 y una cadena antisentido que comprende una secuencia complementaria seleccionada de las SEQ ID NO: 804-838.

[0212] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO:839-873 y una cadena antisentido que comprende una secuencia complementaria seleccionada de las SEQ ID NO: 874-908.

[0213] En algunas modalidades, el oligonucleótido comprende una cadena de sentido que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 839-873 y 1681 y una cadena antisentido que comprende una secuencia complementaria seleccionada de las SEQ ID NO: 874-908.

[0214] En algunas modalidades, un oligonucleótido (*p. ej*., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende:

una cadena de sentido de 36 nucleótidos que comprende un nucleótido modificado con 2'-F en las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 y 17; un nucleótido modificado con 2'-OMe en las posiciones 1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 16, 18-27 y 31-36; un nucleótido conjugado con GalNAc en las posiciones 28, 29 y 30; y un enlace fosforotioato entre las posiciones 1 y 2; y

una cadena antisentido de 22 nucleótidos que comprende un nucleótido modificado con 2'-F en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 16 y 19; un nucleótido modificado con 2'-OMe en las posiciones 1, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 17, 18 y 20-22; un enlace de fosforotioato entre las posiciones 1 y 2, las posiciones 2 y 3, las posiciones 20 y 21 y las posiciones 21 y 22; y un nucleótido de extremo 5' en la posición 1 que comprende un análogo de fosfato 4', en donde opcionalmente el nucleótido de extremo 5' comprende 4'-O-monometilfosfonato-2'-O-metiluridina [MeFosfonato-4O-mU]; en donde las posiciones 1-20 de la cadena antisentido forman una región dúplex con las posiciones 1-20 de la cadena de sentido, en donde las posiciones 21-36 de la cadena de sentido forman un bucle de tallo, en donde las posiciones 27-30 forman el bucle del tallo- bucle, opcionalmente en donde las posiciones 27-30 comprenden un tetraL, en donde las posiciones 21 y 22 de la cadena

antisentido comprenden un saliente, y en donde la cadena de sentido y las cadenas antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 769 y 804, respectivamente;

b) SEQ ID NO: 770 y 805, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;

d) SEQ ID NO: 772 y 807, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 773 y 808, respectivamente;

f) SEQ ID NO: 774 y 809, respectivamente;

g) SEQ ID NO: 775 y 810, respectivamente;

h) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;

i) SEQ ID NO: 777 y 812, respectivamente;

j) SEQ ID NO: 778 y 813, respectivamente;

k) SEQ ID NO: 779 y 814, respectivamente;

l) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;

m) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;

n) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;

o) SEQ ID NO: 783 y 818, respectivamente;

p) SEQ ID NO: 784 y 819, respectivamente;

q) SEQ ID NO: 785 y 820, respectivamente;

r) SEQ ID NO: 786 y 821, respectivamente;

s) SEQ ID NO: 787 y 822, respectivamente;

t) SEQ ID NO: 788 y 823, respectivamente;

u) SEQ ID NO: 789 y 824, respectivamente;

v) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;

w) SEQ ID NO: 791 y 826, respectivamente;

x) SEQ ID NO: 792 y 827, respectivamente;

y) SEQ ID NO: 793 y 828, respectivamente;

z) SEQ ID NO: 794 y 829, respectivamente;

aa) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;

bb) SEQ ID NO: 796 y 831, respectivamente;

cc) SEQ ID NO: 797 y 832, respectivamente;

dd) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;

ee) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente;

ff) SEQ ID NO: 800 y 835, respectivamente;

gg) SEQ ID NO: 801 y 836, respectivamente;

hh) SEQ ID NO: 802 y 837, respectivamente; y

ii) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente;

[0215] En algunas modalidades, un oligonucleótido (*p. ej.*, un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende:

una cadena de sentido de 36 nucleótidos que comprende un nucleótido modificado con 2'-F en las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 y 17; un nucleótido modificado con 2'-OMe en las posiciones 1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 16, 18-27 y 31-36; un nucleótido conjugado con GalNAc en las posiciones 28, 29 y 30; y un enlace fosforotioato entre las posiciones 1 y 2; y

una cadena antisentido de 22 nucleótidos que comprende un nucleótido modificado con 2'-F en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 16 y 19; un nucleótido modificado con 2'-OMe en las posiciones 1, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 17, 18 y 20-22; un enlace de fosforotioato entre las posiciones 1 y 2, las posiciones 2 y 3, las posiciones 20 y 21 y las posiciones 21 y 22; y un nucleótido de extremo 5' en la posición 1 que comprende un análogo de fosfato 4', en donde opcionalmente el nucleótido de extremo 5' comprende 4'-O-monometilfosfonato-2'-O-metiluridina [MeFosfonato-4O-mU]; en donde las posiciones 1-20 de la cadena antisentido forman una región dúplex con las posiciones 1-20 de la cadena de sentido, en donde las posiciones 21-36 de la cadena de sentido forman un bucle de tallo, en donde las posiciones 27-30 forman el bucle del tallo- bucle, opcionalmente en donde las posiciones 27-30 comprenden un tetrabucle, en donde las posiciones 21 y 22 de la cadena antisentido comprenden un saliente, y en donde la cadena de sentido y las cadenas antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;

b) SEQ ID NO: 776 y 811, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;

d) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 782 y 817, respectivamente;

f) SEQ ID NO: 790 y 825, respectivamente;

g) SEQ ID NO: 795 y 830, respectivamente;

h) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;

i) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente; y

j) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente.

[0216] En algunas modalidades, un oligonucleótido (*p. ej*., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende:

una cadena de sentido de 36 nucleótidos que comprende un nucleótido modificado con 2'-F en

las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 y 17; un nucleótido modificado con 2'-OMe en las posiciones 1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 16, 18-27 y 31-36; un nucleótido conjugado con GalNAc en las posiciones 28, 29 y 30; y un enlace fosforotioato entre las posiciones 1 y 2; y

una cadena antisentido de 22 nucleótidos que comprende un nucleótido modificado con 2'-F en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 16 y 19; un nucleótido modificado con 2'-OMe en las posiciones 1, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 17, 18 y 20-22; un enlace de fosforotioato entre las posiciones 1 y 2, las posiciones 2 y 3, las posiciones 20 y 21 y las posiciones 21 y 22; y un nucleótido de extremo 5' en la posición 1 que comprende un análogo de fosfato 4', en donde opcionalmente el nucleótido de extremo 5' comprende 4'-O-monometilfosfonato-2'-O-metiluridina [MeFosfonato-4O-mU]; en donde las posiciones 1-20 de la cadena antisentido forman una región dúplex con las posiciones 1-20 de la cadena de sentido, en donde las posiciones 21-36 de la cadena de sentido forman un bucle de tallo, en donde las posiciones 27-30 forman el bucle del tallo- bucle, opcionalmente en donde las posiciones 27-30 comprenden un tetrabucle, en donde las posiciones 21 y 22 de la cadena antisentido comprenden un saliente, y en donde la cadena de sentido y las cadenas antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 771 y 806, respectivamente;

b) SEQ ID NO: 780 y 815, respectivamente;

c) SEQ ID NO: 781 y 816, respectivamente;

d) SEQ ID NO: 798 y 833, respectivamente;

e) SEQ ID NO: 799 y 834, respectivamente; y

f) SEQ ID NO: 803 y 838, respectivamente.

[0217] En algunas modalidades, un oligonucleótido (*p. ej*., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende:

una cadena de sentido de 20 nucleótidos que comprende un nucleótido modificado con 2'-F en las posiciones 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 y 17; un nucleótido modificado con 2'-OMe en las posiciones 2, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 16 y 18-20; una cadena hidrocarbonada C_{16} conjugada con un nucleótido en la posición 1; y un enlace de fosforotioato entre las posiciones 1 y 2, entre las posiciones 18 y 19 y entre las posiciones 19 y 20; y

una cadena antisentido de 22 nucleótidos que comprende un nucleótido modificado con 2'-F en las posiciones 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 16 y 19; un nucleótido modificado con 2'-OMe en las posiciones 1, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 17, 18 y 20-22; un enlace de fosforotioato entre las posiciones 1 y 2, las posiciones 2 y 3, las posiciones 20 y 21 y las posiciones 21 y 22; y un nucleótido de extremo 5' en la posición 1 que comprende un análogo de fosfato 4', en donde opcionalmente el nucleótido de extremo 5' comprende 4'-O-monometilfosfonato-2'-O-metiluridina [MeFosfonato-4O-mU]; en

donde las posiciones 1-20 de la cadena antisentido forman una región dúplex con las posiciones 1-20 de la cadena sentido, en donde las posiciones 21 y 22 de la cadena antisentido comprenden un saliente, y en donde la cadena sentido y las cadenas antisentido comprenden secuencias de nucleótidos de SEQ ID NO: 1681 y 815, respectivamente.

[0218] En algunas modalidades, un oligonucleótido para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende una cadena de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 771 y una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 806. En algunas modalidades, un oligonucleótido para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende una cadena de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 780 y una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 815. En algunas modalidades, un oligonucleótido para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende una cadena de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 781 y una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 816. En algunas modalidades, un oligonucleótido para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende una cadena de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 798 y una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 833.En algunas modalidades, un oligonucleótido para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende una cadena de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 799 y una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 834. En algunas modalidades, un oligonucleótido para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende una cadena de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 803 y una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 838. En algunas modalidades, un oligonucleótido para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende una cadena de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 1681 y una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 815.

[0219] En algunas modalidades, un oligonucleótido (*p. ej*., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1514; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con

la cadena antisentido, en donde las cadenas antisentido y sentido son cadenas separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en los extremos 3' de la cadena antisentido.

[0220] En algunas modalidades, un oligonucleótido (*p. ej*., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1479; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido, en donde las cadenas antisentido y sentido son cadenas separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en los extremos 3' de la cadena antisentido.

[0221] En algunas modalidades, un oligonucleótido para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1480; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido, en donde las cadenas antisentido y sentido son cadenas separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en los extremos 3' de la cadena antisentido.

[0222] En algunas modalidades, un oligonucleótido de ARNi diigido a *MAPT* para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1503; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido, en donde las cadenas antisentido y sentido son cadenas separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en los extremos 3' de la cadena antisentido.

[0223] En algunas modalidades, un oligonucleótido (*p. ej*., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en

donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1504; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido, en donde las cadenas antisentido y sentido son cadenas separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en los extremos 3' de la cadena antisentido.

[0224] En algunas modalidades, un oligonucleótido (*p. ej*., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1508; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido, en donde las cadenas antisentido y sentido son cadenas separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en los extremos 3' de la cadena antisentido.

[0225] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1514; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido y un tallo-bucle en el extremo 3', en donde el tallo-bucle se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario de S2 y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las cadenas antisentido y sentido son cadenas separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1 a 4 nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido.

[0226] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1479; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido y un tallo-bucle en el extremo 3', en donde el tallo-bucle se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario de S2 y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las cadenas antisentido y sentido son cadenas separadas

que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1 a 4 nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido.

[0227] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1480; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido y un tallo-bucle en el extremo 3', en donde el tallo-bucle se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario de S2 y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las cadenas antisentido y sentido son cadenas separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1 a 4 nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido.

[0228] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1503; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido y un tallo-bucle en el extremo 3', en donde el tallo-bucle se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario de S2 y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las cadenas antisentido y sentido son cadenas separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1 a 4 nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido.

[0229] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1504; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido y un tallo-bucle en el extremo 3', en donde el tallo-bucle se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario de S2 y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las cadenas antisentido y sentido son cadenas separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1 a 4 nucleótidos en el extremo

3' de la cadena antisentido.

[0230] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1508; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido y un tallo-bucle en el extremo 3', en donde el tallo-bucle se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario de S2 y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las cadenas antisentido y sentido son cadenas separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1 a 4 nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido.

[0231] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1479; y (ii) una cadena de sentido de 19-25 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido, en donde el oligonucleótido comprende un extremo romo que comprende el extremo 3' de la cadena de sentido, en donde las cadenas de sentido y antisentido son cadenas separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido.

[0232] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1514; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido, en donde la región de complementariedad con la cadena antisentido se establece en SEQ ID NO: 1130, en donde las cadenas antisentido y sentido son cadenas separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido.

[0233] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos

de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1479; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido, en donde la región de complementariedad con la cadena antisentido se establece en SEQ ID NO: 1095, en donde las cadenas antisentido y sentido son cadenas separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido.

[0234] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1480; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido, en donde la región de complementariedad con la cadena antisentido se establece en SEQ ID NO: 1096, en donde las cadenas antisentido y sentido son cadenas separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido.

[0235] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1503; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido, en donde la región de complementariedad con la cadena antisentido se establece en SEQ ID NO: 1119, en donde las cadenas antisentido y sentido son cadenas separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido.

[0236] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1504; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con

la cadena antisentido, en donde la región de complementariedad con la cadena antisentido se establece en SEQ ID NO: 1120, en donde las cadenas antisentido y sentido son cadenas separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido.

[0237] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1508; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido, en donde la región de complementariedad con la cadena antisentido se establece en SEQ ID NO: 1124, en donde las cadenas antisentido y sentido son cadenas separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido.

[0238] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1514; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido y un tallo-bucle en el extremo 3', en donde la región de complementariedad con la cadena antisentido se establece en SEQ ID NO: 1130, en donde el bucle de tallo se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario de S2 y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las cadenas de sentido y antisentido están separadas, cadenas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido.

[0239] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1479; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido y un tallo-bucle en el extremo 3', en donde la región de complementariedad con la cadena antisentido se establece en SEQ ID NO: 1095, en donde el bucle de tallo se

establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario de S2 y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las cadenas de sentido y antisentido están separadas, cadenas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido.

[0240] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1480; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido y un tallo-bucle en el extremo 3', en donde la región de complementariedad con la cadena antisentido se establece en SEQ ID NO: 1096, en donde el bucle de tallo se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario de S2 y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las cadenas de sentido y antisentido están separadas, cadenas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido.

[0241] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1503; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido y un tallo-bucle en el extremo 3', en donde la región de complementariedad con la cadena antisentido se establece en SEQ ID NO: 1119, en donde el tallo-bucle se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario de S2 y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las cadenas de sentido y antisentido están separadas, cadenas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido.

[0242] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1504; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con

la cadena antisentido y un tallo-bucle en el extremo 3', en donde la región de complementariedad con la cadena antisentido se establece en SEQ ID NO: 1120, en donde el tallo-bucle se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario de S2 y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las cadenas de sentido y antisentido están separadas, cadenas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido.

[0243] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de MAPT, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1508; y (ii) una cadena de sentido de 19-50 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido y un tallo-bucle en el extremo 3', en donde la región de complementariedad con la cadena antisentido se establece en SEQ ID NO: 1124, en donde el tallo-bucle se establece como S1-L-S2, en donde S1 es complementario de S2 y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, en donde las cadenas de sentido y antisentido están separadas, cadenas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido.

[0244] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende (i) una cadena antisentido de 19-30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos que comprende una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm de *MAPT*, en donde la región de complementariedad se establece en SEQ ID NO: 1479; y (ii) una cadena de sentido de 19-25 nucleótidos de longitud que comprende una región de complementariedad con la cadena antisentido, en donde la región de complementariedad con la cadena antisentido se establece en SEQ ID NO: 1095, en donde el oligonucleótido comprende un extremo romo que comprende el extremo 3' de la cadena de sentido, en donde las cadenas de sentido y antisentido son cadenas separadas que forman una región dúplex asimétrica que tiene un saliente de 1-4 nucleótidos en el extremo 3' de la cadena antisentido.

[0245] En algunas modalidades, un oligonucleótido (*p. ej.*, un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido según:

Cadena de sentido: 5'-mX-*S*-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-mX-mX-

mX-mX-mX-mX-3' hibridada con:

Cadena antisentido: 5'-[MeFosfonato-4O-mX]-*S*-fX-*S*-fX-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-*S*-mX-*S*-mX-3', en donde mX = nucleótido modificado con 2'-OMe, fX = nucleótido modificado con 2'-F, -*S*- = enlace fosforotioato, - = enlace fosfodiéster, [MeFosfonato-4O-mX] = 4'-O-monometilfosfonato-2' -nucleótido modificado con O-metilo, y ademX-GalNAc = GalNAc unido a un nucleótido.

[0246] En algunas modalidades, un oligonucleótido (*p. ej.*, un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido según:

Cadena de sentido: 5'-mX-*S*-mX-mX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mG-mX-3' hibridada con:

Cadena antisentido: 5'-[MeFosfonato-4O-mX]-*S*-fX-*S*-fX-*S*-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-*S*-mX-*S*-mX-3', en donde mX = nucleótido modificado con 2'-OMe, fX = nucleótido modificado con 2'-F, -*S*- = enlace fosforotioato, - = enlace fosfodiéster, [MeFosfonato-4O-mX] = nucleótido modificado con 4'-O-monometilfosfonato-2'-O-metilo, y ademX-GalNAc = GalNAc unido a un nucleótido.

[0247] En algunas modalidades, un oligonucleótido (*p. ej.*, un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido según:

Cadena de sentido: 5'-[AdemX-L]-*S*-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-fX-mX-fX-mX-fX-mX- *S*-mX-*S*-mX-3' hibridada con:

Cadena antisentido: 5'-[MeFosfonato-4O-mX]-*S*-fX-S-fX-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-*S*-mX-*S*-mX-3', en donde mX = nucleótido modificado con 2'-OMe, fX = nucleótido modificado con 2'-F, -*S*- = enlace fosforotioato, - = enlace fosfodiéster, [MeFosfonato-4O-mX] = nucleótido modificado con 4'-O-monometilfosfonato-2'-O-metilo y ademX-L = resto lipídico unido a un nucleótido.

[0248] En algunas modalidades, un oligonucleótido (*p. ej.*, un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido según:

Cadena de sentido: 5'-[AdemX-C16]-*S*-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-fX-mX-fX-mX-fX-mX- *S*-mX-*S*-mX-3' hibridada con:

Cadena antisentido: 5'-[MeFosfonato-4O-mX]-*S*-fX-*S*-fX-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-*S*-mX-*S*-mX-3', en donde mX = nucleótido modificado con 2'-OMe, fX =

nucleótido modificado con 2'-F, -*S*- = enlace fosforotioato, - = enlace fosfodiéster, [MeFosfonato-4O-mX] = nucleótido modificado con 4'-O-monometilfosfonato-2'-O-metilo, y ademX-C16 = cadena hidrocarbonada C_{16} unida a un nucleótido.

[0249] En algunas modalidades, la descripción actual proporciona un oligonucleótido (*p. ej*., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT*, en donde el oligonucleótido comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido que comprende secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

a) SEQ ID NO: 839 y 874, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 840 y 875, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 841 y 876, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 842 y 877, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 843 y 878, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 844 y 879, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 845 y 880, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 846 y 881, respectivamente;
i) SEQ ID NO: 847 y 882, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 848 y 883, respectivamente;
k) SEQ ID NO: 849 y 884, respectivamente;
l) SEQ ID NO: 850 y 885, respectivamente;
m) SEQ ID NO: 851 y 886, respectivamente;
n) SEQ ID NO: 852 y 887, respectivamente;
o) SEQ ID NO: 853 y 888, respectivamente;
p) SEQ ID NO: 854 y 889, respectivamente;
q) SEQ ID NO: 855 y 890, respectivamente;
r) SEQ ID NO: 856 y 891, respectivamente;
s) SEQ ID NO: 857 y 892, respectivamente;
t) SEQ ID NO: 858 y 893, respectivamente;
u) SEQ ID NO: 859 y 894, respectivamente;
v) SEQ ID NO: 860 y 895, respectivamente;
w) SEQ ID NO: 861 y 896, respectivamente;
x) SEQ ID NO: 862 y 897, respectivamente;
y) SEQ ID NO: 863 y 898, respectivamente;
z) SEQ ID NO: 864 y 899, respectivamente;
aa) SEQ ID NO: 865 y 900, respectivamente;

bb) SEQ ID NO: 866 y 901, respectivamente;
cc) SEQ ID NO: 867 y 902, respectivamente;
dd) SEQ ID NO: 868 y 903, respectivamente;
ee) SEQ ID NO: 869 y 904, respectivamente;
ff) SEQ ID NO: 870 y 905, respectivamente;
gg) SEQ ID NO: 871 y 906, respectivamente;
hh) SEQ ID NO: 872 y 907, respectivamente;
ii) SEQ ID NO: 873 y 908, respectivamente; y
jj) SEQ ID NO: 1682 y 885, respectivamente.

[0250] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido que comprende secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:
a) SEQ ID NO: 860 y 895, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 865 y 900, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 868 y 903, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 869 y 904, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 873 y 908, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 841 y 876, respectivamente;
g) SEQ ID NO: 846 y 881, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 850 y 885, respectivamente;
i) SEQ ID NO: 851 y 886, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 852 y 887, respectivamente; y
k) SEQ ID NO: 1682 y 885, respectivamente.

[0251] En algunas modalidades, un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi) para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende una cadena de sentido y una cadena antisentido que comprende secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:
a) SEQ ID NO: 841 y 876, respectivamente;
b) SEQ ID NO: 850 y 885, respectivamente;
c) SEQ ID NO: 851 y 886, respectivamente;
d) SEQ ID NO: 868 y 903, respectivamente;
e) SEQ ID NO: 869 y 904, respectivamente;
f) SEQ ID NO: 873 y 908, respectivamente; y
g) SEQ ID NO: 1682 y 885, respectivamente.

[0252] En algunas modalidades, un oligonucleótido para reducir la expresión génica de *MAPT*

comprende una cadena de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 841 y una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 876. En algunas modalidades, un oligonucleótido para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende una cadena de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 850 y una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 885. En algunas modalidades, un oligonucleótido para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende una cadena de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 851 y una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 886. En algunas modalidades, un oligonucleótido para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende una cadena de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 868 y una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 903. En algunas modalidades, un oligonucleótido para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende una cadena de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 869 y una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 904. En algunas modalidades, un oligonucleótido para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende una cadena de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 873 y una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 908. En algunas modalidades, un oligonucleótido para reducir la expresión génica de *MAPT* comprende una cadena de sentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 1682 y una cadena antisentido que comprende la secuencia de nucleótidos que se establece en SEQ ID NO: 885.

Formulaciones

[0253] Se han desarrollado varias formulaciones para facilitar el uso de oligonucleótidos. Por ejemplo, los oligonucleótidos (p. ej. oligonucleótidos de ARNi) se pueden administrar a un sujeto o un entorno celular usando una formulación que minimiza la degradación, facilita la administración y/o absorción o proporciona otra propiedad beneficiosa a los oligonucleótidos en la formulación. En algunas modalidades, en el presente documento se proporcionan composiciones que comprenden oligonucleótidos que reducen la expresión génica de *MAPT*. Dichas composiciones se pueden formular de manera adecuada de manera que cuando se administran a un sujeto, ya sea en el entorno inmediato de una célula diana o sistémicamente, una parte suficiente de los oligonucleótidos ingresa a la célula para reducir la expresión génica

de *MAPT*. Puede usarse cualquier variedad de formulaciones de oligonucleótidos adecuadas para administrar oligonucleótidos para la reducción de la expresión génica de *MAPT* como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, se formula un oligonucleótido en soluciones tampón tales como soluciones salinas tamponadas con fosfato, liposomas, estructuras micelares y cápsides. En algunas modalidades, se formula un oligonucleótido en soluciones tampón tales como soluciones salinas tamponadas con fosfato.

[0254] Pueden usarse formulaciones de oligonucleótidos con lípidos catiónicos para facilitar la transfección de los oligonucleótidos en células. Por ejemplo, se pueden usar lípidos catiónicos, tal como lipofectina, derivados de glicerol catiónicos y moléculas policatiónicas (por ejemplo, polilisina). Los lípidos adecuados incluyen oligofectamina, lipofectamina (Life Technologies), NC388 (Ribozyme Pharmaceuticals, Inc., Boulder, Colo) o FuGene 6 (Roche), todos los cuales pueden usarse de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En algunas modalidades, un oligonucleótido no se formula con un componente para facilitar la transfección en células.

[0255] Por consiguiente, en algunas modalidades, una formulación comprende una nanopartícula lipídica. En algunas modalidades, un excipiente comprende un liposoma, un lípido, un complejo lipídico, una microesfera, una micropartícula, una nanoesfera o una nanopartícula, o puede formularse de otro modo para su administración a las células, tejidos, órganos o cuerpo de un sujeto que lo necesita (ver, por ejemplo, Remington: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 22ª edición, Pharmaceutical Press, 2013).

[0256] En algunas modalidades, las formulaciones del presente documento comprenden un excipiente. En algunas modalidades, un excipiente confiere a una composición estabilidad mejorada, absorción mejorada, solubilidad mejorada y/o mejora terapéutica del ingrediente activo. En algunas modalidades, un excipiente es un agente tampón (por ejemplo, citrato de sodio, fosfato de sodio, una base tris o hidróxido de sodio) o un vehículo (por ejemplo, una solución tamponada, vaselina, sulfóxido de dimetilo o aceite mineral). En algunas modalidades, un oligonucleótido se liofiliza para extender su vida útil y luego se convierte en una solución antes de su uso (por ejemplo, administración a un sujeto). En consecuencia, un excipiente en una composición que comprende cualquiera de los oligonucleótidos descritos en el presente documento puede ser un lioprotector (p. ej., manitol, lactosa, polietilenglicol o polivinilpirrolidona) o un modificador de la temperatura de colapso (p. ej., dextrano, Ficoll™ o gelatina).

[0257] En algunas modalidades, se formula una composición farmacéutica para que sea compatible con su vía de administración pretendida. Los ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral, (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intradérmica, subcutánea), oral (por ejemplo, inhalación), transdérmica (por ejemplo, tópica),

transmucosa y rectal.

[0258] En algunas modalidades, se formula una composición farmacéutica para su administración en el sistema nervioso central. En algunas modalidades, se formula una composición farmacéutica para su administración en el líquido cefalorraquídeo. En algunas modalidades, se formula una composición farmacéutica para su administración en la médula espinal. En algunas modalidades, se formula una composición farmacéutica para administración intratecal. En algunas modalidades, se formula una composición farmacéutica para la administración al cerebro. En algunas modalidades, se formula una composición farmacéutica para su administración intracerebroventricular. En algunas modalidades, se formula una composición farmacéutica para el tronco encefálico. En algunas modalidades, se formula una composición farmacéutica para la administración magna intracisternal.

[0259] Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando sean solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares) y mezclas adecuadas de estos. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol y/o cloruro de sodio en la composición. Pueden prepararse soluciones inyectables estériles incorporando los oligonucleótidos en una cantidad requerida en un disolvente seleccionado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración.

[0260] En algunas modalidades, una composición puede contener al menos alrededor de 0,1 % del agente terapéutico (p. ej., un oligonucleótido de ARNi para reducir la expresión génica de *MAPT*) o más, aunque el porcentaje del o de los ingredientes activos puede ser entre alrededor de 1 % a alrededor de 80 % o más del peso o volumen de la composición total. Factores tales como solubilidad, biodisponibilidad, vida media biológica, vía de administración, vida útil del producto, así como otras consideraciones farmacológicas serán contempladas por un experto en la técnica de preparar tales formulaciones farmacéuticas y, de este modo, una variedad de dosis y regímenes de tratamiento pueden ser deseables.

Métodos de uso

Reducción de la expresión génica de MAPT

[0261] En algunas modalidades, la descripción proporciona métodos para poner en contacto o suministrar a una célula o población de células una cantidad eficaz de cualquiera de los oligonucleótidos (*p. ej.*, oligonucleótidos de ARNi) del presente documento para reducir la expresión génica de *MAPT*. En algunas modalidades, una reducción de la expresión génica de *MAPT* se determina midiendo una reducción en la cantidad o el nivel de ARNm de MAPT, proteína Tau o actividad Tau en una célula. Los métodos incluyen los descritos en el presente documento y conocidos por los expertos en la técnica.

[0262] En algunas modalidades, la descripción proporciona métodos para reducir la expresión génica de *MAPT* en el SNC. En algunas modalidades, el SNC comprende el cerebro y la médula espinal. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce en al menos una región del cerebro. En algunas modalidades, regiones del cerebro médula espinal cervical, médula espinal torácica, médula espinal lumbar, corteza frontal, corteza temporal, cerebelo, mesencéfalo, corteza occipital, corteza parietal, hipocampo, núcleo caudado, tálamo y tronco encefálico. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce en al menos una región de la médula espinal. En algunas modalidades, las regiones de la médula espinal incluyen la médula espinal cervical, la médula espinal torácica y la médula espinal lumbar. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce en al menos una región del cerebro y al menos una región de la médula espinal. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce en al menos una de la médula espinal cervical, médula espinal torácica, médula espinal lumbar, corteza frontal, corteza temporal, cerebelo, mesencéfalo, corteza occipital, corteza parietal, hipocampo, núcleo caudado, tálamo, tronco encefálico, corteza motora, globo pálido, tegmento del mesencéfalo, sustancia negra, protuberancia, sustancia blanca cerebelosa y núcleo dentado cerebeloso. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce en al menos una de la médula espinal lumbar, la médula espinal torácica y la médula espinal cervical. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce en el tejido del cerebro y/o la médula espinal asociado con la enfermedad de Alzheimer. En algunas modalidades, el tejido asociado con EA incluye, pero no se limita a, corteza prefrontal, corteza motora, corteza temporal, corteza parietal e hipocampo. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce en el tejido del cerebro y/o la médula espinal asociado con parálisis supranuclear progresiva. En algunas modalidades, el tejido asociado con EA incluye, pero no se limita a núcleo caudado, globo pálido, tálamo, tegmento del mesencéfalo, sustancia negra, protuberancia, sustancia blanca del cerebelo, núcleo dentado del cerebelo, bulbo raquídeo, médula espinal cervical, médula espinal torácica y médula espinal lumbar.

[0263] En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce durante alrededor de

1 semana a alrededor de 12 semanas después de la administración de un oligonucleótido descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce durante alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 semanas después de la administración de un oligonucleótido descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce durante alrededor de 1 a alrededor de 4 meses después de la administración de un oligonucleótido descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce durante alrededor de 1 a alrededor de 6 meses después de la administración de un oligonucleótido descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce durante alrededor de 1, 2, 3, o 4 meses después de la administración de un oligonucleótido descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce durante alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, o 6 meses después de la administración de un oligonucleótido descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce durante alrededor de 7 a alrededor de 91 días después de la administración de un oligonucleótido descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce durante 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84 o 91 días después de la administración de un oligonucleótido descrito en el presente documento.

[0264] En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce en al menos una región del cerebro y/o al menos una región de la médula espinal durante alrededor de 1 a alrededor de 12 semanas después de la administración de un oligonucleótido descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce en al menos una región del cerebro y/o al menos una región de la médula espinal durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 semanas después de la administración de un oligonucleótido descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce en al menos una región del cerebro y/o al menos una región de la médula espinal durante alrededor de 1 a alrededor de 4 meses después de la administración de un oligonucleótido descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce en al menos una región del cerebro y/o al menos una región de la médula espinal durante alrededor de 1 a alrededor de 6 meses después de la administración de un oligonucleótido descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce en al menos una región del cerebro y/o al menos una región de la médula espinal durante 1, 2, 3 o 4 meses después de la administración de un oligonucleótido descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce en al menos una región del cerebro y/o al menos una región de la médula espinal durante 1, 2, 3 4, 5, o 6 meses después

de la administración de un oligonucleótido descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce en al menos una región del cerebro y/o al menos una región de la médula espinal durante alrededor de 7 a alrededor de 91 días después de la administración de un oligonucleótido descrito en el presente documento. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce en al menos una región del cerebro y/o al menos una región de la médula espinal durante 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, o 91 días después de la administración de un oligonucleótido descrito en el presente documento.

[0265] Los métodos proporcionados en este documento son útiles en cualquier tipo de célula apropiado. En algunas modalidades, una célula es cualquier célula que expresa ARNm de MAPT (*p. ej*., oligodendrocitos). En algunas modalidades, la célula es una célula primaria obtenida de un sujeto. En algunas modalidades, la célula primaria ha sufrido un número limitado de pases, de modo que la célula mantenga sustancialmente sus propiedades fenotípicas naturales. En algunas modalidades, una célula a la que se administra el oligonucleótido es *ex vivo* o *in vitro* (es decir, se puede administrar a una célula en cultivo o a un organismo en el que reside la célula).

[0266] En algunas modalidades, los oligonucleótidos descritos en el presente documento se administran a una célula o población de células utilizando un método de administración de ácido nucleico conocido en la técnica que incluye, entre otros, inyección de una solución o composición farmacéutica que contiene el oligonucleótido, bombardeo con partículas cubiertas por el oligonucleótido, exposición de la célula o población de células a una solución que contiene el oligonucleótido, o electroporación de membranas celulares en presencia del oligonucleótido. Se pueden usar otros métodos conocidos en la técnica para la administración de oligonucleótidos a las células, tales como transporte de portador mediado por lípidos, transporte mediado por productos químicos y transfección de liposomas catiónicos como fosfato de calcio y otros.

[0267] En algunas modalidades, la reducción de la expresión génica de *MAPT* se determina mediante un ensayo o técnica que evalúa una o más moléculas, propiedades o características de una célula o población de células asociadas con la expresión génica de *MAPT*, o mediante un ensayo o técnica que evalúa moléculas que indican de forma directa la expresión génica de *MAPT* en una célula o población de células (por ejemplo, ARNm de MAPT o proteína Tau). En algunas modalidades, la medida en que un oligonucleótido reduce la expresión génica de *MAPT* se evalúa comparando la expresión génica de *MAPT* en una célula o población de células en contacto con el oligonucleótido con una célula o población de células de control (p. ej., una célula o población de células no en contacto con el oligonucleótido o en contacto con un oligonucleótido de control). En algunas modalidades, se predetermina una cantidad o nivel de control de la expresión génica de *MAPT* en una célula o población de células de control, de modo que no sea

necesario medir la cantidad o nivel de control en todos los casos en que se realiza el ensayo o la técnica. El nivel o valor predeterminado puede adoptar diversas formas. En algunas modalidades, un nivel o valor predeterminado puede ser un valor de corte único, como una mediana o media.

[0268] En algunas modalidades, poner en contacto o administrar un oligonucleótido a una célula o una población de células da como resultado una reducción en la expresión génica de *MAPT*. En algunas modalidades, la reducción en la expresión génica de *MAPT* es relativa a una cantidad o nivel de control de la expresión génica de *MAPT* en una célula o población de células que no se pusieron en contacto con el oligonucleótido o que se pusieron en contacto con un oligonucleótido de control. En algunas modalidades, la reducción de la expresión génica de *MAPT* es alrededor de 1 % o menos, alrededor de 5 % o menos, alrededor de 10 % o menos, alrededor de 15 % o menos, alrededor de 20 % o menos, alrededor de 25 % o menos, alrededor de 30 % o menos, alrededor de 35 % o menos, alrededor de 40 % o menos, alrededor de 45 % o menos, alrededor de 50 % o menos, alrededor de 55 % o menos, alrededor de 60 % o menos, alrededor de 70 % o menos, alrededor de 80 % o menos, o alrededor de 90 % o menos en relación con una cantidad o nivel de control de la expresión génica de *MAPT*. En algunas modalidades, la cantidad o nivel de control de la expresión génica de *MAPT* es una cantidad o nivel de ARNm de MAPT y/o proteína Tau en una célula o población de células que no se ha puesto en contacto con un oligonucleótido del presente documento. En algunas modalidades, el efecto de la administración de un oligonucleótido a una célula o la población de células de acuerdo con un método de la presente se evalúa después de un período finito o una cantidad de tiempo (por ejemplo, minutos, horas, días, semanas, meses). Por ejemplo, en algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se determina en una célula o población de células al menos alrededor de 4 horas, alrededor de 8 horas, alrededor de 12 horas, alrededor de 18 horas, alrededor de 24 horas; o al menos alrededor de 1 día, alrededor de 2 días, alrededor de 3 días, alrededor de 4 días, alrededor de 5 días, alrededor de 6 días, alrededor de 7 días, alrededor de 8 días, alrededor de 9 días, alrededor de 10 días, alrededor de 11 días, alrededor de 12 días, alrededor de 13 días, alrededor de 14 días, alrededor de 21 días, alrededor de 28 días, alrededor de 35 días, alrededor de 42 días, alrededor de 49 días, alrededor de 56 días, alrededor de 63 días, alrededor de 70 días, alrededor de 77 días, alrededor de 84 días o más después de ponerse en contacto con la célula o población de células o de administrarles los oligonucleótidos. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se determina en una célula o población de células al menos alrededor de 1 mes, alrededor de 2 meses, alrededor de 3 meses, alrededor de 4 meses, alrededor de 5 meses, alrededor de 6 meses o más después de contactar o administrar

el oligonucleótido a la célula o población de células.

[0269] En algunas modalidades, el oligonucleótido se administra en forma de un transgén genomodificado para expresar en una célula el oligonucleótido o las cadenas que comprenden el oligonucleótido (p. ej., sus cadenas de sentido y antisentido). En algunas modalidades, el oligonucleótido se administra utilizando un transgén genomodificado para expresar cualquier oligonucleótido descrito en el presente documento. Los transgenes pueden administrarse mediante el uso de vectores virales (por ejemplo, adenovirus, retrovirus, virus vaccinia, poxvirus, virus adenoasociado o virus del herpes simple) o vectores no virales (por ejemplo, plásmidos o ARNm sintéticos). En algunas modalidades, los transgenes se pueden inyectar directamente a un sujeto.

Métodos de tratamiento

[0270] La descripción también proporciona oligonucleótidos (p.ej., oligonucleótidos de ARNi) para uso, o adaptables para uso, para tratar a un sujeto (p. ej., un ser humano que tiene una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT*) que se beneficiaría de la reducción de la expresión génica de *MAPT*. En algunos aspectos, la descripción proporciona oligonucleótidos para uso, o adaptados para uso, para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT*. La descripción también proporciona oligonucleótidos para uso, o adaptables para uso, en la fabricación de un medicamento o composición farmacéutica para tratar una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT*. En algunas modalidades, los oligonucleótidos para uso, o adaptables para uso, se dirigen al ARNm de MAPT y reducen la expresión génica de *MAPT* (p. ej., a través de la ruta de ARNi). En algunas modalidades, los oligonucleótidos para uso, o adaptables para uso, se dirigen al ARNm de MAPT y reducen la cantidad o el nivel de ARNm de MAPT, proteína Tau y/o actividad Tau.

[0271] Además, en algunas modalidades de los métodos del presente documento, un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT* o está predispuesto a la misma se selecciona para el tratamiento con un oligonucleótido (*p. ej*., un oligonucleótido bc) del presente documento. En algunas modalidades, el método comprende seleccionar un individuo que tenga un marcador (p. ej., un biomarcador) para una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT*, o predispuesto a la misma, como, entre otros, ARNm de MAPT, proteína Tau o una combinación de los mismos. Asimismo, y como se detalla a continuación, algunas modalidades de los métodos proporcionados por la descripción incluyen pasos tales como medir u obtener un valor de referencia para un marcador

de expresión génica de *MAPT* (p. ej., proteína Tau o actividad Tau), y luego comparar dicho valor obtenido con uno o más valores de referencia o valores obtenidos después de administrar el oligonucleótido al sujeto para evaluar la eficacia del tratamiento.

[0272] La descripción también proporciona métodos para tratar a un sujeto que tiene, se sospecha que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT* con un oligonucleótido proporcionado en el presente documento. En algunos aspectos, la descripción proporciona métodos para tratar o atenuar el inicio o la progresión de una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT* utilizando los oligonucleótidos proporcionados en el presente documento. En otros aspectos, la descripción proporciona métodos para lograr uno o más beneficios terapéuticos en un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT* utilizando los oligonucleótidos proporcionados en el presente documento. En algunas modalidades de los métodos del presente documento, el sujeto se trata mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera o más de los oligonucleótidos proporcionados en el presente documento. En algunas modalidades, el tratamiento comprende reducir la expresión génica de *MAPT*. En algunas modalidades, el sujeto recibe un tratamiento terapéutico. En algunas modalidades, el sujeto recibe un tratamiento profiláctico.

[0273] En algunas modalidades de los métodos del presente documento, se administra un oligonucleótido (p.*ej*., un oligonucleótido de ARNi) o una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT* de tal manera que la expresión génica de *MAPT* es reducida en el sujeto, tratando así al sujeto. En algunas modalidades, se reduce una cantidad o nivel de ARNm de MAPT en el sujeto. En algunas modalidades, se reduce una cantidad o nivel de la proteína Tau en el sujeto.

[0274] En algunas modalidades de los métodos del presente documento, el oligonucleótido, o una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido, se administra a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT* de tal manera que la expresión génica de *MAPT* se reduce en el sujeto en al menos alrededor del 30 %, alrededor del 35 %, alrededor del 40 %, alrededor del 45 %, alrededor del 50 %, alrededor del 55 %, alrededor del 60 %, alrededor del 65 %, alrededor del 70 %, alrededor del 75 %, alrededor del 80 %, alrededor del 85 %, alrededor del 90 %, alrededor del 95 %, alrededor del 99 % o más del 99 % en comparación con la expresión génica de *MAPT* antes de la administración del oligonucleótido o la composición farmacéutica. En algunas modalidades de los métodos del

presente documento, el oligonucleótido, o la composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido, se administra a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT* de tal manera que la expresión génica de *MAPT* se reduce en el sujeto en al menos alrededor del 30 %, alrededor del 35 %, alrededor del 40 %, alrededor del 45 %, alrededor del 50 %, alrededor del 55 %, alrededor del 60 %, alrededor del 65 %, alrededor del 70 %, alrededor del 75 %, alrededor del 80 %, alrededor del 85 %, alrededor del 90 %, alrededor del 95 %, alrededor del 99 % o más del 99 % durante alrededor de 1 semana a alrededor de 12 semanas, alrededor de 1 mes a alrededor de 6 meses, o alrededor de 7 días a alrededor de 91 días en comparación con la expresión génica de *MAPT* antes de la administración del oligonucleótido o la composición farmacéutica. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* se reduce en el sujeto en al menos alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 99 % o más de 99 % en comparación con la expresión génica de *MAPT* en un sujeto (por ejemplo, un sujeto de referencia o de control) que no recibe el oligonucleótido o la composición farmacéutica o recibe un oligonucleótido de control, una composición farmacéutica o un tratamiento. En algunas modalidades, se reduce la expresión génica de *MAPT* en el sujeto en al menos alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 99 % o más de 99 % durante alrededor de 1 semana a alrededor de 12 semanas, alrededor de 1 mes a alrededor de 6 meses, o alrededor de 7 días a alrededor de 91 días en comparación con la expresión génica de *MAPT* en un sujeto (por ejemplo, un sujeto de referencia o de control) que no recibe el oligonucleótido o la composición farmacéutica o recibe un oligonucleótido de control, una composición farmacéutica o un tratamiento.

[0275] En algunas modalidades de los métodos del presente documento, el oligonucleótido o la composición farmacéutica se administra a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o condción asociada con la expresión génica de *MAPT* de tal manera que la cantidad o el nivel de ARNm de MAPT se reduce en el sujeto en al menos alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 99% o más de 99 % en comparación con la cantidad o el nivel de ARNm de MAPT antes de la administración del oligonucleótido o la

composición farmacéutica. En algunas modalidades de los métodos, el oligonucleótido o la composición farmacéutica se administra a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT* de manera que una cantidad o nivel de ARNm de MAPT se reduce en el sujeto en al menos alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 99 %, o más de 99 % durante alrededor de 1 semana a alrededor de 12 semanas, alrededor de 1 mes a alrededor de 6 meses, o alrededor de 7 días a alrededor de 91 días en comparación con la cantidad o el nivel de ARNm de MAPT antes de la administración del oligonucleótido o la composición farmacéutica. En algunas modalidades, se reduce una cantidad o nivel de ARNm de MAPT en el sujeto en al menos alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 99 % o más de 99 % cuando se compara con una cantidad o nivel de ARNm de MAPT en un sujeto (por ejemplo, un sujeto de referencia o control) que no recibe el oligonucleótido o la composición farmacéutica o recibe un oligonucleótido de control, la composición farmacéutica o el tratamiento. En algunas modalidades, se reduce la cantidad o el nivel de actividad de ARNm de MAPT en el sujeto en al menos alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 99 % o más de 99 % durante alrededor de 1 semana a alrededor de 12 semanas, alrededor de 1 mes a alrededor de 6 meses, o alrededor de 7 días a alrededor de 91 días en comparación con una cantidad o nivel de ARNm de MAPT en un sujeto (por ejemplo, un sujeto de referencia o de control) que no recibe el oligonucleótido o composición farmacéutica o recibe un oligonucleótido de control, composición farmacéutica o tratamiento.

[0276] En algunas modalidades de los métodos, el oligonucleótido o la composición farmacéutica se administra a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o condción asociada con la expresión génica de *MAPT* de manera que una cantidad o nivel de la proteína Tau se reduce en el sujeto en al menos alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 99 %, o más de 99 % en comparación con la cantidad o el nivel de proteína Tau antes de la administración del oligonucleótido o la composición farmacéutica. En algunas

modalidades de los métodos de la presente, un oligonucleótidode la presente o una composición farmacéutica que comprende el oligonucléotido se administra a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT* de manera que una cantidad o el nivel de proteína Tau se reduce en el sujeto en al menos alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 99 %, o más de 99 % durante alrededor de 1 semana a alrededor de 12 semanas, alrededor de 1 mes a alrededor de 6 meses, o alrededor de 7 días a alrededor de 91 días en comparación con la cantidad o nivel de proteína Tau antes de la administración del oligonucleótido o la composición farmacéutica. En algunas modalidades, se reduce una cantidad o nivel de la proteína Tau en el sujeto en al menos alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 99 % o más de 99 % cuando se compara con una cantidad o nivel de proteína Tau en un sujeto (por ejemplo, un sujeto de referencia o control) que no recibe el oligonucleótido o la composición farmacéutica o recibe un oligonucleótido de control, la composición farmacéutica o el tratamiento. En algunas modalidades, se reduce una cantidad o nivel de proteína Tau en el sujeto en al menos alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 99 % o más de 99 % durante alrededor de 1 semana a alrededor de 12 semanas, alrededor de 1 mes a alrededor de 6 meses, o alrededor de 7 días a alrededor de 91 días en comparación con una cantidad o nivel de proteína Tau en un sujeto (por ejemplo, un sujeto de referencia o de control) que no recibe el oligonucleótido o composición farmacéutica o recibe un oligonucleótido de control, composición farmacéutica o tratamiento.

[0277] En algunas modalidades de los métodos, el oligonucleótido o la composición farmacéutica se administra a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o condción asociada con la expresión génica de *MAPT* de manera que una cantidad o nivel de actividad Tau se reduce en el sujeto en al menos alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 99 %, o más de 99 % en comparación con la cantidad o el nivel de actividad Tau antes de la administración del oligonucleótido o la composición farmacéutica. En algunas

modalidades, el oligonucleótido o la composición farmacéutica se administra a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT* de manera que una cantidad o nivel de actividad Tau se reduce en el sujeto en al menos alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 99 %, o más de 99 % durante alrededor de 1 semana a alrededor de 12 semanas, alrededor de 1 mes a alrededor de 6 meses, o alrededor de 7 días a alrededor de 91 días en comparación con la cantidad o el nivel de la actividad Tau antes de la administración del oligonucleótido o la composición farmacéutica. En algunas modalidades, se reduce una cantidad o nivel de actividad Tau en el sujeto en al menos alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 99 % o más de 99 % cuando se compara con una cantidad o nivel de actividad Tau en un sujeto (por ejemplo, un sujeto de referencia o control) que no recibe el oligonucleótido o la composición farmacéutica o recibe un oligonucleótido de control, la composición farmacéutica o el tratamiento. En algunas modalidades, se reduce una cantidad o nivel de actividad Tau en el sujeto en al menos alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 99 % o más de 99 % durante alrededor de 1 semana a alrededor de 12 semanas, alrededor de 1 mes a alrededor de 6 meses, o alrededor de 7 días a alrededor de 91 días en comparación con una cantidad o nivel de actividad Tau en un sujeto (por ejemplo, un sujeto de referencia o de control) que no recibe el oligonucleótido o composición farmacéutica o recibe un oligonucleótido de control, composición farmacéutica o tratamiento.

[0278] Métodos adecuados para determinar la expresión génica de *MAPT*, una cantidad o nivel de ARNm de MAPT, una cantidad o nivel de proteína Tau, y/o una cantidad o nivel de actividad Tau, en el sujeto, o en una muestra del sujeto, son conocidos en la técnica. Además, los Ejemplos expuestos en el presente documento ilustran métodos ejemplares para determinar la expresión génica de *MAPT*.

[0279] En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT*, una cantidad o nivel de ARNm de MAPT, una cantidad o nivel de proteína Tau, una cantidad o nivel de actividad Tau, o cualquier combinación de los mismos, se reduce en una célula (*por ejemplo*, un oligodendrocitos), un población o un grupo de células (p. ej., un organoide), un órgano (*p. ej.*, corteza frontal), sangre

o una fracción de la misma (p. ej., plasma), un tejido (p. ej., tejido cerebral), una muestra (p. ej., una muestra de biopsia cerebral), o cualquier otro material biológico obtenido o aislado del sujeto. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT*, una cantidad o nivel de ARNm de MAPT, una cantidad o nivel de proteína Tau, una cantidad o nivel de actividad Tau, o cualquier combinación de los mismos, se reduce en más de un tipo de célula (*por ejemplo*, un oligodendrocito y uno o más tipos de células), más de un grupo de células, más de un órgano (*p. ej.*, cerebro y uno o más órganos), más de una fracción de sangre (*p. ej*., plasma y una o más fracciones de sangre), más de un tipo de tejido (p. ej., tejido cerebral y uno o más tipos de tejido), más de un tipo de muestra (p. ej., una muestra de biopsia cerebral y uno o más tipos de muestra de biopsia) obtenidos o aislados del sujeto. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* , una cantidad o nivel de ARNm de MAPT, una cantidad o nivel de proteína Tau, una cantidad o nivel de actividad Tau o cualquier combinación de los mismos se reduce en uno o más de la médula espinal cervical, médula espinal torácica, médula espinal lumbar, corteza frontal, corteza temporal, cerebelo, mesencéfalo, corteza occipital, corteza parietal, hipocampo, núcleo caudado, tálamo, tronco encefálico, corteza motora, globo pálido, tegmento del mesencéfalo, sustancia negra, protuberancia, sustancia blanca cerebelosa, y núcleo dentado cerebeloso. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT*, una cantidad o nivel de ARNm de MAPT, una cantidad o nivel de proteína Tau, una cantidad o nivel de actividad Tau o cualquier combinación de los mismos se reduce en el tejido del cerebro y/o la médula espinal asociado con EA. En algunas modalidades, el tejido asociado con EA incluye, pero no se limita a, corteza prefrontal, corteza motora, corteza temporal, corteza parietal e hipocampo. En algunas modalidades, la expresión génica de *MAPT* , una cantidad o nivel de ARNm de MAPT, una cantidad o nivel de proteína Tau, una cantidad o nivel de actividad Tau o cualquier combinación de los mismos se reduce en el tejido del cerebro y/o la médula espinal asociado con PSP. En algunas modalidades, el tejido asociado con EA incluye, pero no se limita a núcleo caudado, globo pálido, tálamo, tegmento del mesencéfalo, sustancia negra, protuberancia, sustancia blanca del cerebelo, núcleo dentado del cerebelo, bulbo raquídeo, médula espinal cervical, médula espinal torácica y médula espinal lumbar.

[0280] Los ejemplos de una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT* incluyen, pero no se limitan a, EA, FTD, EP, PSP y enfermedades asociadas a la proteína Tau (*p. ej*., tauopatía primaria relacionada con la edad, encefalopatía traumática crónica, degeneración corticobasal, enfermedad lítico-bodig, ganglioglioma, meningioangiomatosis, parkinsonismo postencefalítico y panencefalitis esclerosante subaguda), que tienen una expresión aberrante del gen *MAPT* que resulta en la patología de estas enfermedades. Se

conocen más de 50 mutaciones de sentido erróneo, silenciamiento e intrónicas en *MAPT* (Ghetti *et al.* (2015) NEUROPATHOL. APPL. NEUROBIOL. 41:24-46) que conducen a estas enfermedades.

[0281] Debido a su alta especificidad, los oligonucleótidos del presente documento (por ejemplo, oligonucleótidos de ARNi) se dirigen específicamente a ARNm de genes diana de células, tejidos u órganos (por ejemplo, cerebro). En la prevención de enfermedades, el gen diana puede ser el que se requiere para el inicio o el mantenimiento de la enfermedad o el que se ha identificado como asociado con un mayor riesgo de contraer la enfermedad. En el tratamiento de enfermedades, el oligonucleótido puede ponerse en contacto con las células, tejido(s) u órgano(s) (p. ej., cerebro) que presentan o son responsables de mediar en la enfermedad. Por ejemplo, un oligonucleótido sustancialmente idéntico a todo o parte de un gen de tipo salvaje (es decir, nativo) o mutado asociado con un trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT* puede ponerse en contacto o introducirse en una célula o tipo de tejido de interés, como un oligodendrocito u otra célula cerebral.

[0282] En algunas modalidades, el gen diana puede ser un gen diana de cualquier mamífero, como un ser humano. Cualquier gen diana puede silenciarse de acuerdo con los métodos descritos en la presente.

[0283] Los métodos descritos en el presente documento normalmente implican administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un oligonucleótido (p. ej., un oligonucleótido de ARNi), es decir, una cantidad capaz de producir un resultado terapéutico deseable. Una cantidad terapéuticamente aceptable puede ser una cantidad que pueda tratar terapéuticamente una enfermedad o trastorno. La dosificación apropiada para cualquier sujeto dependerá de ciertos factores, incluido el tamaño del sujeto, el área de superficie corporal, la edad, la composición particular que se administrará, el o los ingredientes activos en la composición, el tiempo y la vía de administración, la salud general y otros fármacos que se administran al mismo tiempo.

[0284] En algunas modalidades, a un sujeto se le administra cualquiera de las composiciones del presente documento ya sea por vía enteral (por ejemplo, por vía oral, por sonda de alimentación gástrica, por sonda de alimentación duodenal, a través de gastrostomía o por vía rectal), por vía parenteral (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección o infusión intravenosa, inyección o infusión intrarterial, infusión intraósea, inyección intramuscular, inyección intracerebral, inyección intracerebroventricular o intratecal), tópicamente (por ejemplo, epicutánea, inhalatoria, a través de gotas para los ojos o a través de una membrana mucosa), o mediante inyección directa en un órgano diana (ej., el cerebro de un sujeto). Típicamente, los oligonucleótidos se administran por vía intravenosa o subcutánea. En algunas modalidades, los oligonucleótidos se administran al líquido cefalorraquídeo. En algunas modalidades, los

oligonucleótidos descritos en el presente documento se administran por vía intratecal. En algunas modalidades, los oligonucleótidos se administran por vía intracerebroventricular. En algunas modalidades, los oligonucleótidos se administran mediante inyección magna intracisternal.

[0285] Como un conjunto de ejemplos no taxativos, los oligonucleótidos se administrarían típicamente trimestralmente (una vez cada tres meses), bimensualmente (una vez cada dos meses), mensualmente o semanalmente. Por ejemplo, los oligonucleótidos se pueden administrar cada semana o en intervalos de dos o tres semanas. Alternativamente, los oligonucleótidos pueden administrarse diariamente. En algunas modalidades, a un sujeto se le administra una o más dosis de carga del oligonucleótido seguidas de una o más dosis de mantenimiento del oligonucleótido.

[0286] En algunas modalidades, el sujeto a tratar es un sujeto humano o NHP u otro mamífero. Otros ejemplos de sujetos incluyen animales domésticos como perros y gatos; ganado como caballos, ganado vacuno, porcino, ovino, caprino y pollos; y animales como ratones, ratas, conejillos de indias y hámsteres.

Kits

[0287] En algunas modalidades, la descripción proporciona un kit que comprende un oligonucleótido del presente documento (*p. ej*., un oligonucleótido de ARNi) e instrucciones de uso. En algunas modalidades, el kit comprende el oligonucleótido y un prospecto que contiene instrucciones para el uso del kit y/o cualquier componente de este. En algunas modalidades, el kit comprende, en un recipiente adecuado, el oligonucleótido, uno o más controles y varios tampones, reactivos, enzimas y otros ingredientes estándar bien conocidos en la técnica. En algunas modalidades, el recipiente comprende al menos un vial, pocillo, tubo de ensayo, matraz, botella, jeringa u otro medio de recipiente, en el que se coloca el oligonucleótido y, en algunos casos, se divide adecuadamente en alícuotas. En algunas modalidades, donde se proporciona un componente adicional, el kit contiene recipientes adicionales en los que se coloca este componente. Los kits también pueden incluir un medio para contener el oligonucleótido y cualquier otro reactivo en confinamiento cerrado para la venta comercial. Dichos recipientes pueden incluir recipientes de inyección o de plástico moldeado por soplado en los cuales se retienen los viales deseados. Los envases y/o kits pueden incluir un etiquetado con instrucciones de uso y/o advertencias.

[0288] En algunas modalidades, el kit comprende el oligonucleótido y un portador farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido e instrucciones para tratar o retrasar la progresión de una enfermedad, trastorno

o condición asociada con la expresión génica de *MAPT* en un sujeto que lo necesite.

[0289] En algunas modalidades, el kit comprende el oligonucleótido y un portador farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido, e instrucciones para administrar el oligonucleótido o la composición farmacéutica al líquido cefalorraquídeo para reducir la expresión génica de *MAPT* en al menos una región del cerebro y /o al menos una región de la médula espinal en un sujeto que lo necesite.

Definiciones

[0290] Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" o "alrededor de", tal como se aplica a uno o más valores de interés, se refiere a un valor que es similar a un valor de referencia establecido. En determinadas modalidades, el término "alrededor de" se refiere a un intervalo de valores que se encuentran dentro del 25 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, o menos en cualquier dirección (mayor que o menor que) del valor de referencia establecido a menos que se indique lo contrario o que sea evidente en función del contexto (excepto cuando dicho número supere el 100 % de un valor posible).

[0291] Como se usa en este documento, los términos "administrar" o "administración" significan proporcionar una sustancia (por ejemplo, un oligonucleótido) a un sujeto de una manera que sea farmacológicamente útil (por ejemplo, para tratar una condición en el sujeto).

[0292] Tal como se usa en este documento, la expresión "receptor de asialoglicoproteína" o "ASGPR" se refiere a una lectina de tipo C bipartita formada por una subunidad principal de 48 kDa (ASGPR-1) y una subunidad menor de 40 kDa (ASGPR-2). ASGPR se expresa principalmente en la superficie sinusoidal de las células de los hepatocitos y tiene un papel importante en la unión, internalización y posterior aclaramiento de las glicoproteínas circulantes que contienen residuos de galactosa de extremo o GalNAc (asialoglicoproteínas).

[0293] Tal como se usa en la presente, "atenuar", "que atenúa", "atenuación" y similares se refieren a reducir o detener eficazmente. Como ejemplo no limitativo, uno o más de los tratamientos del presente documento pueden reducir o detener de forma eficaz el inicio o progresión de una enfermedad asociada con la expresión génica de *MAPT* (p. ej., enfermedades asociadas con Tau) en un sujeto. Esta atenuación puede ser ejemplificada por, por ejemplo, una disminución en uno o más aspectos (p. ej., síntomas, características del tejido y actividad celular, inflamatoria o inmunológica, *etc.*) de una enfermedad asociada con la expresión génica de *MAPT* (p. ej., enfermedades asociadas a Tau), sin progresión detectable (empeoramiento) de uno o más aspectos de la enfermedad, o sin aspectos detectables de la enfermedad en un sujeto

cuando de otro modo podrían esperarse.

[0294] Tal como se usa en la presente, “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 puede formar pares de bases entre sí mediante la formación de enlaces de hidrógeno entre sí. En algunas modalidades, los nucleótidos complementarios pueden formar pares de bases de la manera Watson-Crick o de cualquier otra manera que permita la formación de dúplex estables. En algunas modalidades, dos ácidos nucleicos pueden tener regiones de múltiples nucleótidos que son complementarias entre sí para formar regiones de complementariedad, como se describe en la presente.

[0295] Tal como se usa en este documento, "desoxirribonucleótido" se refiere a un nucleótido que tiene un hidrógeno en lugar de un hidroxilo en la posición 2' de su azúcar pentosa en comparación con un ribonucleótido. Un desoxirribonucleótido modificado es un desoxirribonucleótido que tiene una o más modificaciones o sustituciones de átomos distintos a los de la posición 2', inclusive modificaciones o sustituciones en o del azúcar, grupo fosfato o base.

[0296] Tal como se usa en la presente, “oligonucleótido bicatenario” u “oligonucleótido bc” se refiere a un oligonucleótido que está sustancialmente en forma de dúplex. En algunas modalidades, el emparejamiento de bases complementarias de la una o más regiones dúplex de un oligonucleótido bc se forma entre secuencias antiparalelas de nucleótidos de cadenas de ácido nucleico separadas covalentemente. En algunas modalidades, el emparejamiento de bases complementarias de la una o más regiones dúplex de un oligonucleótido bc se forma entre secuencias antiparalelas de nucleótidos de cadenas de ácido nucleico que están unidas covalentemente. En algunas modalidades, el emparejamiento de bases complementarias de la una o más regiones dúplex de un oligonucleótido bc se puede formar a partir de una sola cadena de ácido nucleico que se pliega (por ejemplo, a través de una horquilla) para proporcionar secuencias antiparalelas complementarias de nucleótidos que emparejan bases entre sí. En algunas modalidades, un oligonucleótido bc comprende dos cadenas de ácido nucleico separadas covalentemente que están completamente duplicadas entre sí. Sin embargo, en algunas modalidades, un oligonucleótido bc puede incluir dos cadenas de ácido nucleico separadas covalentemente que están parcialmente en dúplex (por ejemplo, que tienen salientes en uno o ambos extremos). En algunas modalidades, un oligonucleótido bc comprende una secuencia antiparalela de nucleótidos que son parcialmente complementarios y, por lo tanto,

pueden tener uno o más desemparejamientos, que pueden incluir desemparejamientos internos o desemparejamientos en los extremos.

[0297] Tal como se usa en la presente, “dúplex”, en referencia a ácidos nucleicos (por ejemplo, oligonucleótidos), se refiere a una estructura formada a través del emparejamiento de bases complementarias de dos secuencias antiparalelas de nucleótidos.

[0298] Como se usa en el presente documento, el término "excipiente" se refiere a un agente no terapéutico que puede incluirse en una composición, por ejemplo, para proporcionar o contribuir a una consistencia o efecto estabilizador deseado.

[0299] Tal como se usa en la presente, “enlazador lábil” se refiere a un enlazador que se puede escindir (por ejemplo, por pH ácido). Un "enlazador bastante estable" se refiere a un enlazador que no se puede escindir.

[0300] Tal como se usa en la presente, “bucle” se refiere a una región no emparejada de un ácido nucleico (por ejemplo, oligonucleótido) que está flanqueada por dos regiones antiparalelas del ácido nucleico que son suficientemente complementarias entre sí, de modo que en condiciones de hibridación apropiadas (por ejemplo, en un tampón de fosfato, en una célula), las dos regiones antiparalelas, que flanquean la región no emparejada, se hibridan para formar un dúplex (denominado “tallo”).

[0301] Tal como se usa en la presente, “enlace entre nucleótidos modificado” se refiere a un enlace entre nucleótidos que tiene una o más modificaciones químicas en comparación con un enlace entre nucleótidos de referencia que comprende un enlace fosfodiéster. En algunas modalidades, un nucleótido modificado es un enlace no natural. Normalmente, un enlace entre nucleótidos modificado confiere una o más propiedades deseables a un ácido nucleico en el que está presente el enlace entre nucleótidos 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.

[0302] Tal como se usa en la presente, "nucleótido modificado" se refiere a un nucleótido que tiene una o más modificaciones químicas en comparación con un nucleótido de referencia correspondiente seleccionado de: 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. En algunas modalidades, un nucleótido modificado es un nucleótido no natural. En algunas modalidades, un nucleótido modificado tiene una o más modificaciones químicas en su azúcar, nucleobase y/o grupo fosfato. En algunas modalidades, un nucleótido modificado tiene uno o más restos químicos conjugados con un nucleótido de referencia correspondiente.

Normalmente, un nucleótido modificado confiere una o más propiedades deseables a un ácido nucleico en el que está presente el nucleótido 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.

[0303] Tal como se usa en la presente, “estructura de tetrabucle cortada” se refiere a una estructura de un oligonucleótido de ARNi que se caracteriza por cadenas de sentido (pasajera) y antisentido (guía) separadas, en las que la cadena de sentido tiene una región de complementariedad con la cadena antisentido, y donde al menos una de las cadenas, generalmente la cadena de sentido, tiene un tetraL configurado para estabilizar una región de tallo adyacente formada dentro de la al menos una cadena.

[0304] Como se usa en la presente, “oligonucleótido” se refiere a un ácido nucleico corto (por ejemplo, menos de alrededor de 100 nucleótidos de longitud). Un oligonucleótido puede ser mc o bc. Un oligonucleótido puede tener o no regiones dúplex. Como un conjunto de ejemplos no taxativos, un oligonucleótido puede ser, de modo no taxativo, un ARN de interferencia pequeño (ARNip), microARN (miARN), ARN de horquilla corta (ARNhc), ARN de interferencia de sustrato de Dicer (ARNisD), oligonucleótido antisentido (ASO), ARNip corto o ARNip ss. Típicamente, un oligonucleótido bc es un oligonucleótido de ARNi.

[0305] Tal como se usa en la presente, “saliente” se refiere a uno o más nucleótidos de extremo que no forman pares de bases que surgen de una cadena o una región que se extiende más allá del extremo de una cadena complementaria con la que la cadena o la región forma un dúplex. En algunas modaliades, un saliente comprende uno o más nucleótidos no emparejados que se extienden desde una región dúplex en el extremo 5' o en el extremo 3' de un oligonucleótido bc. El saliente puede ser un saliente en 3' o 5' en la cadena antisentido o la cadena de sentido de un oligonucleótido bc.

[0306] Tal como se usa en la presente, “análogo de fosfato” se refiere a un resto químico que imita las propiedades electrostáticas y/o estéricas de un grupo fosfato. En algunas modalidades, se coloca un análogo de fosfato en el nucleótido de extremo 5' de un oligonucleótido en lugar de un fosfato 5', que a menudo es susceptible de eliminación enzimática. En algunas modalidades, un análogo de fosfato 5' contiene un enlace resistente a la fosfatasa. Los ejemplos de análogos de fosfato incluyen, de modo no taxativo, 5’ fosfonatos, tales como 5' metilenfosfonato (5'-MP) y 5'-(E)-vinilfosfonato (5'-VP). En algunas modalidades, un oligonucleótido tiene un análogo de fosfato en una posición del 4'-carbono del azúcar (denominado "análogo de 4'-fosfato") en un nucleótido de extremo 5'. Un ejemplo de un análogo de 4’-fosfato es el oximetilfosfonato, en el que el átomo de oxígeno del grupo oximetilo está unido al resto de azúcar (por ejemplo, en su 4'-

carbono) o análogo de este. *Véase*, *por ejemplo*, las solicitudes de patente provisionales de EE. UU. n.° 62/383,207 (presentada el 2 de septiembre de 2016) y 62/393,401 (presentada el 12 de septiembre de 2016). Se han desarrollado otras modificaciones para el extremo 5' de los oligonucleótidos (véase, por ejemplo, la solicitud de patente internacional n.° WO 2011/133871; la patente estadounidense n.° 8,927,513; y Prakash et al. (2015) NUCLEIC ACIDS RES. 43:2993-3011).

[0307] Como se usa en el presente documento, "MAPT" se refiere a la Proteína Tau Asociada a Microtúbulos. La transcripción de MAPT se somete a varios tipos de empalmes alternativos para producir diferentes especies de ARNm y proteínas Tau. Hay seis isoformas de Tau conocidas producidas por el empalme del ARNm de MAPT. La expresión génica de *MAPT* se encuentra principalmente en los axones de las neuronas del SNC. La proteína Tau interactúa con la tubulina para generar microtúbulos que están involucrados en varios procesos celulares. El ARNm de MAPT que codifica la proteína Tau humana de tipo salvaje se establece en SEQ ID NO: 909. El ARNm de MAPT que codifica la proteína Tau de ratón se establece en SEQ ID NO: 910. El ARNm de MAPT que codifica la proteína Tau de mono se establece en SEQ ID NO: 911. Un experto en la técnica, sin embargo, entiende que los ejemplos adicionales de secuencias de ARNm de MAPT se encuentran fácilmente disponibles mediante el uso de bases de datos disponibles al público como, por ejemplo, GenBank y UniProt.

[0308] Como se usa en el presente documento, "expresión reducida" de un gen (p. ej., *MAPT*) se refiere a una disminución en la cantidad o nivel de transcrito de ARN (p. ej., ARNm de MAPT) o proteína codificada por el gen y/o una disminución en la cantidad o nivel de actividad del gen en una célula, una población de células, una muestra o un sujeto, en comparación con una referencia apropiada (por ejemplo, una célula de referencia, una población de células, una muestra o un sujeto). Por ejemplo, el acto de poner en contacto una célula con un oligonucleótido del presente documento (p. ej., un oligonucleótido que comprende una cadena antisentido que tiene una secuencia de nucleótidos que es complementaria a una secuencia de nucleótidos que comprende ARNm de MAPT) puede resultar en una disminución en la cantidad o el nivel de ARNm de MAPT, proteína Tau, y/o actividad Tau (p. ej., a través de la inactivación y/o degradación del ARNm de MAPT por la ruta de ARNi) en comparación con una célula que no se trata con el oligonucleótido bc. De manera similar, "reducir la expresión", como se usa en este documento, se refiere a un acto que da como resultado una expresión reducida de un gen (por ejemplo, *MAPT*).

[0309] Como se usa en el presente documento, "reducción de la expresión génica de *MAPT* " se refiere a una disminución en la cantidad o el nivel de ARNm de MAPT, proteína Tau y/o actividad

Tau en una célula, una población de células, una muestra o un sujeto en comparación con una referencia apropiada (*por ejemplo*, una célula de referencia, una población de células, una muestra o un sujeto).

[0310] Tal como se usa en este documento, "región de complementariedad" se refiere a una secuencia de nucleótidos de un ácido nucleico (por ejemplo, un oligonucleótido bc) que es suficientemente complementaria a una secuencia antiparalela de nucleótidos para permitir la hibridación entre las dos secuencias de nucleótidos en condiciones de hibridación apropiadas (por ejemplo, en un tampón de fosfato, en una célula, etc.). En algunas modalidades, un oligonucleótido del presente documento comprende una secuencia dirigida que tiene una región complementaria a una secuencia diana de ARNm.

[0311] Tal como se usa en este documento, "ribonucleótido" se refiere a un nucleótido que tiene una ribosa como su azúcar pentosa, que contiene un grupo hidroxilo en su posición 2'. Un ribonucleótido modificado es un ribonucleótido que tiene una o más modificaciones o sustituciones de átomos distintos a los de la posición 2', inclusive modificaciones o sustituciones en o de la ribosa, grupo fosfato o base.

[0312] Tal como se usa en la presente, “oligonucleótido de ARNi” se refiere a (a) un oligonucleótido bc que tiene una cadena de sentido (pasajera) y una cadena antisentido (guía), en el que la cadena antisentido o parte de la cadena antisentido es utilizada por la endonucleasa *Argonauta* 2 (Ago2) en la escisión de un ARNm diana (p. ej. un ARNm de MAPT) o (b) un oligonucleótido mc que tiene una sola cadena antisentido, donde esa cadena antisentido (o parte de esa cadena antisentido) es utilizada por la endonucleasa Ago2 en la escisión de un ARNm diana (p. ej. ARNm de MAPT).

[0313] Tal como se usa en la presente, "cadena" se refiere a una secuencia contigua única de nucleótidos unidos entre sí a través de enlaces entre nucleótidos (por ejemplo, enlaces fosfodiéster o enlaces fosforotioato). En algunas modalidades, una cadena tiene dos extremos libres (por ejemplo, un extremo 5' y un extremo 3').

[0314] Como se usa en el presente documento, "sujeto" significa cualquier mamífero, incluidos ratones, conejos y seres humanos. En una modalidad, el sujeto es un ser humano o NHP. Además, "individuo" o "paciente" pueden usarse indistintamente con "sujeto".

[0315] Como se usa en este documento, "sintético" se refiere a un ácido nucleico u otra molécula que se sintetiza artificialmente (p. ej., usando una máquina (p. ej., un sintetizador de ácido nucleico en estado sólido)) o que de otra manera no se deriva de una fuente natural (por ejemplo, una célula u organismo) que normalmente produce la molécula.

[0316] Como se usa en este documento, "ligando de direccionamiento" se refiere a una molécula

(por ejemplo, un carbohidrato, amino azúcar, colesterol o polipéptido) que se une selectivamente a una molécula afín (por ejemplo, un receptor) de un tejido o célula de interés y que se pueda conjugar con otra sustancia con el fin de dirigir la otra sustancia al tejido o célula de interés. Por ejemplo, en algunas modalidades, un ligando de direccionamiento puede conjugarse con un oligonucleótido con el fin de dirigir el oligonucleótido a un tejido específico o una célula de interés. En algunas modalidades, un ligando de direccionamiento se une selectivamente a un receptor de la superficie celular. En consecuencia, en algunas modalidades, un ligando de direccionamiento, cuando se conjuga con un oligonucleótido, facilita la administración del oligonucleótido en una célula particular a través de la unión selectiva a un receptor expresado en la superficie de la célula y la internalización endosómica por la célula del complejo que comprende el oligonucleótido, el ligando de direccionamiento y el receptor. En algunas modalidades, un ligando de direccionamiento se conjuga con un oligonucleótido a través de un enlazador que se escinde después o durante la internalización celular, de modo que el oligonucleótido se libere del ligando de direccionamiento en la célula.

[0317] Tal como se usa en la presente, “tetrabucle” o “teraL” se refiere un bucle que aumenta la estabilidad de un dúplex adyacente formado por hibridación de secuencias flanqueantes de nucleótidos. El aumento en la estabilidad se puede detectar como un aumento en la temperatura de fusión (T_m) de un dúplex de tallo adyacente superior a la T_m del dúplex de tallo adyacente prevista, en promedio, de un conjunto de bucles de longitud comparable que consiste en secuencias de nucleótidos seleccionadas al azar. Por ejemplo, un tetraL puede conferir una T_m de al menos alrededor de 50 °C, al menos alrededor de 55 °C, al menos alrededor de 56 °C, al menos alrededor de 58 °C, al menos alrededor de 60 °C, al menos alrededor de 65 °C o al menos alrededor de 75 °C en $NaHPO_4$ 10 mM a una horquilla que comprende un dúplex de al menos 2 pares de bases (pb) de longitud. En algunas modalidades, un tetraL puede estabilizar un pb en un dúplex de tallo adyacente mediante interacciones de apilamiento. Además, las interacciones entre los nucleótidos en un tetraL incluyen, de modo no taxativo, el emparejamiento de bases distinto a Watson-Crick, interacciones de apilamiento, enlaces de hidrógeno e interacciones de contacto (Cheong et al. (1990) NATURE 346:680-682; Heus y Pardi (1991) SCIENCE 253:191-94). En algunas modalidades, un tetraL comprende o consiste en 3 a 6 nucleótidos y típicamente es de 4 a 5 nucleótidos. En determinadas modalidades, un tetraL comprende o consiste en 3, 4, 5, o 6 nucleótidos, que pueden estar modificados o no (p. ej., que pueden estar conjugados o no con un resto de direccionamiento). En determinadas modalidades, un tetraL comprende o consiste en 3, 4, 5, o 6 nucleótidos, que pueden estar modificados o no (p. ej., que pueden estar conjugados o no con un ligando de direccionamiento). En una modalidad, un tetraL consiste en

4 nucleótidos. Se puede usar cualquier nucleótido en el tetrabucle y los símbolos IUPAC-IUB estándar para tales nucleótidos se pueden usar como se describe en Cornish-Bowden (1985) NUCLEIC ACIDS RES. 13:3021-30. Por ejemplo, la letra "N" se puede usar para indicar que cualquier base puede estar en esa posición, la letra "R" se puede usar para mostrar que A (adenina) o G (guanina) pueden estar en esa posición y "B" se puede usar para mostrar que C (citosina), G (guanina), T (timina) o U (uracilo) pueden estar en esa posición. Los ejemplos de tetraL incluyen la familia de tetraL UNCG (por ejemplo, UUCG), la familia de tetraL GNRA (por ejemplo, GAAA) y el tetrabucle CUUG (Woese et al. (1990) PROC. NATL. ACAD. SCI. *EE. UU. 87:8467-71; Antao et al. (1991)* NUCLEIC ACIDS RES. *19:5901-05).* Los ejemplos de tetraL de ADN incluyen la familia de tetraL d(GNNA) (por ejemplo, d(GTTA), la familia de tetraL d(GNRA)), la familia de tetraL d(GNAB), la familia de tetraL d(CNNG) y la familia de tetraL d(TNCG) (por ejemplo, d(TTCG)). Véase, por ejemplo, Nakano et al. (2002) BIOCHEM. 41:4281-92; Shinji et al. (2000) NIPPON KAGAKKAI KOEN YOKOSHU 78:731. En algunas modalidades, el tetrabucle está contenido dentro de una estructura tetraL cortada.

[0318] Tal como se usa en la presente, “tratar” o “que trata” se refiere al acto de proporcionar atención a un sujeto que lo necesita, por ejemplo, mediante la administración de un agente terapéutico (por ejemplo, un oligonucleótido de la presente) al sujeto con el fin de mejorar la salud y/o el bienestar del sujeto con respecto a una condición existente (p. ej. una enfermedad, trastorno) o para prevenir o disminuir la probabilidad de que se produzca una condición. En algunas modalidades, el tratamiento implica reducir la frecuencia o la gravedad de al menos un signo, síntoma o factor contribuyente de una condición (p. ej., enfermedad o trastorno) experimentado por un sujeto.

EJEMPLOS

[0319] Los siguientes ejemplos no taxativos se ofrecen con fines ilustrativos, no limitativos.

Ejemplo 1: Preparación de oligonucleótidos de ARNi

Síntesis y purificación de oligonucleótidos

[0320] Los oligonucleótidos (oligonucleótidos de ARNi) descritos en los Ejemplos anteriores se sintetizan químicamente utilizando métodos descritos en el presente documento. Generalmente, los oligonucleótidos de ARNi se sintetizan mediante el uso de métodos de síntesis de oligonucleótidos en fase sólida como se describe para ARNip de 19-23mer (véase, por ejemplo, Scaringe et al. (1990) NUCLEIC ACIDS RES. 18:5433-5441 y Usman et al. (1987) *J. Am. Chem. Soc*. 109:7845-45; véanse también: las patentes estadounidenses n.° 5,804,683; 5,831,071; 5,998,203; 6,008,400; 6,111,086; 6,117,657; 6,353,098; 6,362,323; 6,437,117 y 6,469,158)

además de usar la síntesis de fosforamidita conocida (ver, por ejemplo, Hughes & Ellington (2017) Cold Spring Harb. PERSPECT. BIOL. 9(1):a023812; Beaucage & Caruthers (1981) TETRAHEDRON LETT. 22:1859-62). Los oligonucleótidos de ARNibc tienen una secuencia central de 19 mer y se formatearon en construcciones que tienen una cadena de sentido de 25 mer y una cadena antisentido de 27 mer para permitir el procesamiento por parte de la maquinaria de ARNi. La secuencia central de 19mer es complementaria a una región en el ARNm de MAPT.

[0321] Las cadenas de ARN individuales se sintetizaron y se purificaron mediante HPLC según métodos estándar (Tecnologías de ADN integradas). Por ejemplo, los oligonucleótidos de ARN se sintetizaron mediante química de fosforamidita en fase sólida, desprotegidos y desalinizados en columnas NAP-5 (Amersham Pharmacia Biotech) mediante técnicas estándar (Damha & Olgivie (1993) METHODS MOL. BIOL. 20:81-114; Wincott et al. (1995) *Nucleic Acids Res*. 23:2677-84). Los oligómeros se purificaron usando cromatografía líquida de alto rendimiento de intercambio iónico (IE-HPLC) en una columna Amersham Source 15Q (1,0 cm×25 cm; Amersham Pharmacia Biotech) usando un gradiente lineal escalonado de 15 min. El gradiente varió de 90:10 de tampones A:B a 52:48 de tampones A:B, donde el tampón A es Tris 100 mM pH 8,5 y el tampón B es Tris 100 mM pH 8,5, NaCl 1 M. Las muestras se controlaron a 260 nm y los picos correspondientes a las especies de oligonucleótidos de longitud completa se recogieron, combinaron, desalinizaron en columnas NAP-5 y se liofilizaron.

[0322] La pureza de cada oligómero se determinó mediante electroforesis capilar (CE) en un Beckman PACE 5000 (Beckman Coulter, Inc.). Los capilares CE tienen un diámetro interior de 100 µm y contienen gel de ADNmc 100R (Beckman-Coulter). Típicamente, se inyectaron alrededor de 0,6 nmoles de oligonucleótido en un capilar, se procesaron en un campo eléctrico de 444 V/cm y se detectaron mediante absorbancia UV a 260 nm. El tampón de desarrollo de Tris-Borate-7 M-urea desnaturalizante se adquirió de Beckman-Coulter. Se obtuvieron oligoribonucleótidos que eran al menos un 90 % puros según lo evaluado por CE para su uso en los experimentos que se describen a continuación. La identidad del compuesto se verificó mediante espectroscopía de masas por tiempo de vuelo de ionización/desorción láser asistida por matriz (MALDI-TOF) en una estación de trabajo de bioespectometría Voyager DE™ (Applied Biosystems) siguiendo el protocolo recomendado por el fabricante. Se obtuvieron masas moleculares relativas de todos los oligómeros, a menudo dentro del 0,2 % de la masa molecular esperada.

Preparación de Dúplex

[0323] Los oligómeros de ARN mc se resuspendieron (por ejemplo, a una concentración de 100 µM) en tampón dúplex que consistía en acetato de potasio 100 mM, HEPES 30 mM, pH 7,5. Se

mezclaron cadenas de sentido y antisentido complementarias en cantidades molares iguales para producir una solución final de, por ejemplo, dúplex 50 µM. Las muestras se calentaron hasta 100 °C durante 5 minutos en tampón de ARN (IDT) y se dejaron enfriar hasta temperatura ambiente antes de su uso. Los oligonucleótidos de ARNi se almacenaron a -20°C. Los oligómeros de ARN mc se almacenaron liofilizados o en agua libre de nucleasas a -80 °C.

Ejemplo 2: Generación de Oligonucleótidos de ARNi bc dirigidos a *MAPT*

Identificación de secuencias diana de ARNm de MAPT

[0324] Para generar oligonucleótidos de ARNi dirigidos a *MAPT*, se utilizó un algoritmo informático para identificar computacionalmente las secuencias diana de ARNm de MAPT adecuadas para analizar la inhibición de la expresión génica de *MAPT* por la vía de ARNi. El algoritmo proporcionó secuencias de cadena antisentido (guía) de oligonucleótidos de ARNi, cada una de las cuales tenía una región de complementariedad con una secuencia diana de ARNm MAPT adecuada de ARNm humano (Hs) o murino (Mm) (*p. ej*., SEQ ID NO: 909 y 910, respectivamente; Tabla 1). Debido a la conservación de la secuencia entre especies, algunas de las secuencias diana del ARNm de MAPT identificadas para el ARNm de MAPT humano son homólogas a la secuencia diana del ARNm de MAPT correspondiente del ARNm de MAPT murino (mM) (SEQ ID NO: 910; Tabla 1) y/o ARNm de MAPT de mono (Mf) (SEQ ID NO: 911; Tabla 1). Se predice que los oligonucleótidos de ARNi dirigidos a *MAPT* que comprenden una región de complementariedad con secuencias diana de ARNm de MAPT homólogas con similitud de secuencia de nucleótidos tienen la capacidad de dirigirse a ARNm de MAPT homólogos (*por ejemplo*, ARNm de MAPT humana y de mono).

Tabla 1: Secuencias ejemplares de ARNm de MAPT humana, de mono y de ratón.

Especie	**Secuencia de ref. de GenBank n.°**	**SEQ ID NO**
Humana (Hs)	NM_001123066.3	909
Ratón (Mm)	NM_001038609.02	910
Mono Cynomolgus (Mf)	XM_005584531.2	911

[0325] Los oligonucleótidos de ARNi (formateados como oligonucleótidos de ARNibc) se generaron como se describe en el Ejemplo 1 para evaluación *in vitro.* Cada ARNibc se generó con el mismo patrón de modificación, y cada uno con una cadena guía única que tiene una región de complementariedad con una secuencia diana de *MAPT* identificada por el algoritmo. Las modificaciones para el ARNibc de sentido y antisentido incluyeron lo siguiente (*X*- cualquier

nucleótido; *m*- nucleótido modificado con 2'-OMe; *r*- nucleótido modificado con ribosilo):

Cadena de sentido: *rXmXrXmXrXrXrXrXrXrXrXrXrXmXrXmXrXrXrXrXrXrXrXXX*

Cadena antisentido:*mXmXmXmXmXrXrXrXrXrXrXmXrXmXrXrXrXrXrXrXrXrXrXmXrXmXmXmX*

Ensayos *basados en células in vitro*

[0326] La capacidad de cada uno de los ARNibc modificados en la Tabla 2 para reducir el ARNm de MAPT se midió utilizando ensayos basados en células *in vitro*. Brevemente, las células T98G humanas (línea celular de glioblastoma) que expresan el gen *MAPT* humano endógeno se transfectaron con cada uno de los ARNibc enumerados en la Tabla 2 a 1 nM en pocillos separados de una placa de cultivo celular de pocillos múltiples. Las células se mantuvieron durante 24 horas después de la transfección con el ARNibc modificado, y luego se determinó la cantidad de ARNm de MAPT restante de las células transfectadas mediante ensayos qPCR basados en TAQMAN®. Se usaron dos ensayos de qPCR, un ensayo de 3' (adelante; GAA GAT TGG GTC CCT GGA (SEQ ID NO: 1683), inverso; TGT CTT GGC TTT GGC GTT (SEQ ID NO: 1684), sonda; 5'-6FAM- CGG AAG GTC /ZEN/ AGC TTG TGG GTT TCA (SEQ ID NO: 1685) y un ensayo de 5' (adelante; CAC CAC AGC CAC CTT CTC (SEQ ID NO: 1686), inverso; CTT CCA TCA CTT CGA ACT CCT (SEQ ID NO: 1687), sonda, 5'-6FAM- CGT CCT CGC /ZEN/ CTC TGT CGA CTA (SEQ ID NO: 1688) para determinar los niveles de ARNm de MAPT medidos usando sondas PCR conjugadas con 6-carboxi-fluoresceína (FAM). Los pares de cebadores se analizaron para determinar el % de ARNm restante como se muestra en la Tabla 2. Los ARNibc que resultaron en menos o igual que 10 % de ARNm de MAPT restante en las células transfectadas con ARNibc en comparación con las células transfectadas de forma simulada se consideraron "éxitos" de ARNibc. El ensayo basado en células T98G que evalúa la capacidad de los ARNibc enumerados en la Tabla 2 para inhibir la expresión génica de *MAPT* identificó varios ARNibc candidatos.

[0327] Tomados en conjunto, estos resultados muestran que los ARNibc diseñados para dirigirse al ARNm de MAPT humana inhiben la expresión génica de *MAPT* en las células, según lo determinado por una cantidad reducida de ARNm de MAPT en las células transfectadas con ARNibc en relación con las células de control. Estos resultados demuestran que las secuencias de nucleótidos que comprenden el ARNibc son útiles para generar oligonucleótidos de ARNi para inhibir la expresión génica de *MAPT*. Además, estos resultados demuestran que múltiples secuencias diana de ARNm de MAPT son adecuadas para la inhibición de la expresión génica de *MAPT* mediada por ARNi.

Tabla 2: Resultados del cribado *in vitro*.

			1 nM; Células T98G		HsMAPT-5'/SFRS9-F569		HsMAPT-3'/HPRT1-F517	
Construcción	**Cadena de sentido SEQ ID NO**	**Cadena antisentido SEQ ID NO**	**% promedio restante**	**DE promedio**	**% restante**	**SEM**	**% restante**	**SEM**
MAPT-2141	1	385	95,01	25,6510056	76,872	12,015	113,148	14,537
MAPT-2142	2	386	45,0915	14,8556064	34,587	3,412	55,596	5,956
MAPT-2303	3	387	49,649	1,54149278	48,559	4,694	50,739	7,759
MAPT-2347	4	388	14,9465	2,79802153	16,925	2,294	12,968	2,03
MAPT-2349	5	389	36,102	6,40497322	40,631	12,81	31,573	8,578
MAPT-2350	6	390	40,698	0,85701342	40,092	7,14	41,304	6,668
MAPT-2351	7	391	34,233	1,88514668	35,566	7,156	32,9	12,834
MAPT-2352	8	392	18,5755	5,96161727	22,791	7,452	14,36	4,732
MAPT-2353	9	393	48,36	11,8822224	39,958	4,633	56,762	6,089
MAPT-2354	10	394	24,094	3,67271262	26,691	5,688	21,497	6,358
MAPT-2355	11	395	18,7485	3,90252233	21,508	3,374	15,989	2,482
MAPT-2459	12	396	14,572	3,86645988	17,306	5,142	11,838	2,977
MAPT-2460	13	397	13,041	4,14647416	15,973	2,64	10,109	1,577
MAPT-2461	14	398	16,537	3,28097546	14,217	6,702	18,857	2,975
MAPT-2462	15	399	21,8695	2,158797	23,396	6,242	20,343	6,622
MAPT-2463	16	400	36,615	1,28127749	35,709	11	37,521	8,285
MAPT-2464	17	401	24,302	4,31335137	21,252	4,336	27,352	3,33
MAPT-2465	18	402	57,3185	24,0494087	40,313	6,657	74,324	8,436
MAPT-2466	19	403	43,9035	1,65109433	42,736	8,925	45,071	6,344
MAPT-2467	20	404	42,107	27,9957717	22,311	4,822	61,903	9,046
MAPT-2495	21	405	38,319	5,58472936	34,37	10,991	42,268	9,76
MAPT-2496	22	406	24,6465	2,92105811	26,712	4,387	22,581	6,794
MAPT-3686	23	407	82,684	13,0956176	73,424	15,054	91,944	13,074
MAPT-3687	24	408	55,0335	15,0691526	65,689	6,468	44,378	10,238
MAPT-3688	25	409	87,266	1,77200959	88,519	15,089	86,013	15,763
MAPT-3691	26	410	44,8115	4,63932759	48,092	12,584	41,531	10,617
MAPT-3692	27	411	42,868	1,70412734	41,663	6,449	44,073	5,791
MAPT-3693	28	412	49,581	11,071878	41,752	5,802	57,41	8,211
MAPT-4534	29	413	47,3565	11,3016877	39,365	3,71	55,348	6,574
MAPT-4535	30	414	56,0275	17,8608102	43,398	5,409	68,657	9,992
MAPT-4536	31	415	62,025	10,3096169	54,735	7,123	69,315	12,404
MAPT-4537	32	416	38,464	6,65811745	43,172	7,528	33,756	11,817
MAPT-4538	33	417	44,9465	13,5743289	35,348	11,081	54,545	9,032

MAPT-4566	34	418	38,0325	1,6058395	36,897	10,035	39,168	10,49
MAPT-4567	35	419	40,872	8,78650886	34,659	6,539	47,085	6,222
MAPT-4568	36	420	39,4745	0,77428193	40,022	6,35	38,927	3,497
MAPT-4569	37	421	44,188	6,29183614	39,739	5,336	48,637	6,198
MAPT-4570	38	422	52,8135	22,3947789	36,978	7,769	68,649	12,743
MAPT-4571	39	423	50,4355	6,61639815	45,757	6,03	55,114	10,233
MAPT-4572	40	424	51,2905	5,50765472	47,396	8,8	55,185	7,514
MAPT-4573	41	425	41,6435	3,91100761	44,409	11,822	38,878	5,955
MAPT-4574	42	426	44,6415	3,87140963	47,379	14,765	41,904	17,629
MAPT-4575	43	427	43,044	4,46184379	39,889	4,461	46,199	6,498
MAPT-4576	44	428	35,613	5,81100353	31,504	2,99	39,722	6,824
MAPT-4577	45	429	32,979	3,62462936	35,542	4,01	30,416	7,004
MAPT-4578	46	430	59,0835	11,5053344	50,948	8,8	67,219	11,491
MAPT-4579	47	431	44,268	11,4565441	36,167	4,845	52,369	5,65
MAPT-4580	48	432	57,2225	22,8713688	41,05	10,952	73,395	8,852
MAPT-4605	49	433	96,059	3,22440692	93,779	15,189	98,339	15,945
MAPT-4606	50	434	57,348	2,49467272	59,112	13,383	55,584	9,058
MAPT-4607	51	435	67,9825	13,5799857	58,38	10,161	77,585	9,466
MAPT-4608	52	436	35,004	14,4589195	45,228	5,369	24,78	7,968
MAPT-4609	53	437	52,854	7,33552575	58,041	9,122	47,667	6,181
MAPT-4610	54	438	56,244	5,2764308	52,513	8,718	59,975	11,85
MAPT-4611	55	439	60,552	13,7489843	70,274	19,308	50,83	9,512
MAPT-4612	56	440	44,801	10,820148	37,15	9,793	52,452	16,948
MAPT-4613	57	441	55,2605	12,1374879	46,678	13,942	63,843	4,47
MAPT-4614	58	442	51,7385	24,0451661	68,741	10,458	34,736	6,591
MAPT-5969	59	443	47,4125	3,24915566	45,115	14,811	49,71	8,998
MAPT-5970	60	444	44,3725	3,58998113	41,834	5,855	46,911	3,033
MAPT-5971	61	445	63,7505	23,6336299	47,039	6,803	80,462	9,959
MAPT-5972	62	446	49,5005	23,8089924	32,665	4,895	66,336	6,085
MAPT-5973	63	447	52,079	7,14884956	57,134	10,719	47,024	8,743
MAPT-5974	64	448	44,9585	12,1686006	36,354	12,432	53,563	8,866
MAPT-5975	65	449	45,1555	0,32456201	45,385	9,699	44,926	10,859
MAPT-5976	66	450	43,056	1,32511811	43,993	18,502	42,119	5,098
MAPT-5977	67	451	47,3185	1,16319066	48,141	6,434	46,496	7,198
MAPT-5978	68	452	58,9385	3,69887557	56,323	8,866	61,554	8,153
MAPT-5979	69	453	90,251	49,5568717	55,209	23,067	125,293	41,072
MAPT-5980	70	454	93,5025	1,75433192	92,262	15,249	94,743	12,851
MAPT-5981	71	455	73,614	15,0401612	62,979	9,331	84,249	10,224
MAPT-5982	72	456	52,7605	4,23627673	55,756	7,219	49,765	6,897
MAPT-5983	73	457	52,0305	13,3805816	61,492	16,873	42,569	15,962

MAPT-5984	74	458	39,226	13,1267303	29,944	8,671	48,508	18,496
MAPT-5985	75	459	47,514	0,09475231	47,581	10,955	47,447	15,502
MAPT-6662	76	460	56,8945	5,52321107	52,989	23,098	60,8	21,716
MAPT-6663	77	461	50,6	16,8984379	38,651	7,897	62,549	14,03
MAPT-6664	78	462	59,894	1,37461558	60,866	17,793	58,922	20,062
MAPT-6665	79	463	45,514	6,31022092	49,976	19,816	41,052	16,434
MAPT-6800	80	464	49,963	1,58391919	51,083	13,407	48,843	10,693
MAPT-6801	81	465	78,6545	21,2761359	63,61	10,347	93,699	12,651
MAPT-6802	82	466	36,959	2,8468119	34,946	11,719	38,972	6,592
MAPT-6803	83	467	60,1565	7,48896792	54,861	6,209	65,452	7,341
MAPT-6804	84	468	58,1295	25,573931	40,046	7,718	76,213	14,881
MAPT-6805	85	469	40,6695	7,0180348	35,707	8,81	45,632	6,173
MAPT-6806	86	470	49,47	9,29421153	42,898	13,633	56,042	8,573
MAPT-6807	87	471	44,6315	14,4172002	34,437	12,547	54,826	14,094
MAPT-6808	88	472	47,8265	1,73311872	46,601	15,127	49,052	9,845
MAPT-6809	89	473	100,4455	12,3199214	91,734	32,653	109,157	62,617
MAPT-6810	90	474	38,2355	5,25168206	34,522	8,787	41,949	19,197
MAPT-6811	91	475	64,862	2,72801796	66,791	6,959	62,933	10,212
MAPT-6812	92	476	78,776	32,6782328	55,669	16,433	101,883	16,548
MAPT-6813	93	477	67,15	7,39068008	61,924	11,954	72,376	13,616
MAPT-6814	94	478	44,55	0,562857	44,152	9,142	44,948	5,743
MAPT-6815	95	479	72,563	12,5695301	63,675	13,171	81,451	15,732
MAPT-6816	96	480	42,662	7,06258253	37,668	7,799	47,656	9,971
MAPT-363	97	481	10,801	0,99843478	11,507	5,145	10,095	2,3
MAPT-364	98	482	17,493	1,23319423	18,365	8,672	16,621	3,855
MAPT-365	99	483	49,6115	18,8917719	36,253	12,86	62,97	12,877
MAPT-367	100	484	60,2915	5,79898271	64,392	9,598	56,191	8,387
MAPT-369	101	485	18,496	5,14349473	14,859	2,908	22,133	5,121
MAPT-374	102	486	54,2605	7,24855161	49,135	6,979	59,386	8,929
MAPT-395	103	487	29,862	11,7125167	38,144	8,293	21,58	5,252
MAPT-400	104	488	34,402	16,4246763	22,788	7,436	46,016	11,445
MAPT-443	105	489	17,7005	6,73802052	12,936	4,852	22,465	4,318
MAPT-688	106	490	62,8045	3,40047651	65,209	13,424	60,4	5,794
MAPT-689	107	491	26,4395	3,02853834	28,581	4,295	24,298	6,236
MAPT-690	108	492	14,6445	4,81327586	11,241	2,659	18,048	2,561
MAPT-693	109	493	63,3205	15,4368481	52,405	6,513	74,236	8,881
MAPT-695	110	494	116,4165	9,93838581	123,444	17,981	109,389	37,256
MAPT-696	111	495	31,593	2,7322606	33,525	9,92	29,661	8,245
MAPT-1475	112	496	26,2465	9,29491864	19,674	5,59	32,819	7,787
MAPT-1476	113	497	30,5425	1,07975205	29,779	5,507	31,306	6,256

MAPT-1479	114	498	13,127	0,9588368	13,805	1,935	12,449	2,983
MAPT-1480	115	499	47,5765	5,71554411	43,535	9,405	51,618	7,164
MAPT-1481	116	500	37,489	3,0349023	39,635	3,962	35,343	5,214
MAPT-1484	117	501	24,0215	8,67690731	17,886	3,238	30,157	3,712
MAPT-1485	118	502	55,319	27,0807755	36,17	8,411	74,468	21,392
MAPT-1492	119	503	77,784	20,2685088	63,452	9,291	92,116	8,346
MAPT-1494	120	504	15,4475	3,58432427	12,913	5,176	17,982	3,997
MAPT-1495	121	505	18,204	1,04793225	18,945	3,15	17,463	3,766
MAPT-1498	122	506	20,014	2,4607316	18,274	6,805	21,754	5,32
MAPT-1499	123	507	65,7465	24,832883	48,187	11,539	83,306	19,091
MAPT-1500	124	508	18,62	5,80393246	14,516	4,376	22,724	5,504
MAPT-1502	125	509	34,775	5,02187236	38,326	10,536	31,224	4,366
MAPT-1503	126	510	31,277	11,1058191	39,13	11,069	23,424	3,92
MAPT-1504	127	511	24,627	3,87211673	27,365	4,52	21,889	2,089
MAPT-1505	128	512	10,3425	2,81074946	12,33	1,998	8,355	2,686
MAPT-1506	129	513	57,631	0,21354625	57,48	23,99	57,782	17,417
MAPT-1507	130	514	32,112	3,45068109	34,552	9,62	29,672	4,255
MAPT-1508	131	515	27,841	5,67099639	31,851	8,28	23,831	6,196
MAPT-1509	132	516	38,7	4,51699812	41,894	7,785	35,506	5,674
MAPT-1733	133	517	15,758	4,39961839	18,869	4,717	12,647	3,372
MAPT-1796	134	518	78,742	9,03116781	85,128	12,726	72,356	9,03
MAPT-1835	135	519	77,3505	24,4199327	94,618	20,422	60,083	13,368
MAPT-1912	136	520	24,699	5,16329372	28,35	13,873	21,048	4,701
MAPT-2094	137	521	18,8405	9,74463855	25,731	6,678	11,95	1,689
MAPT-2096	138	522	13,6925	1,29471252	14,608	3,403	12,777	2,067
MAPT-2097	139	523	21,9025	4,07081374	19,024	4,924	24,781	3,696
MAPT-2098	140	524	17,656	9,87828173	10,671	3,205	24,641	2,915
MAPT-2105	141	525	22,912	10,0098036	29,99	6,919	15,834	5,794
MAPT-2106	142	526	16,6545	1,53937146	17,743	3,658	15,566	3,854
MAPT-2107	143	527	33,657	2,05343809	35,109	4,469	32,205	5,491
MAPT-2108	144	528	27,0645	15,2940126	37,879	8,018	16,25	2,844
MAPT-2109	145	529	18,066	0,36769553	18,326	6,375	17,806	4,395
MAPT-2117	146	530	70,417	5,66958217	66,408	16,607	74,426	11,191
MAPT-2136	147	531	30,333	0,4794184	30,672	6,394	29,994	3,926
MAPT-2137	148	532	30,2155	0,61023315	29,784	5,066	30,647	4,74
MAPT-2269	149	533	22,638	2,83974083	20,63	4,29	24,646	6,881
MAPT-2270	150	534	12,216	1,87241876	10,892	3,111	13,54	3,021
MAPT-2271	151	535	31,5845	14,4270997	21,383	9,46	41,786	5,402
MAPT-2272	152	536	27,5985	12,4514433	36,403	7,932	18,794	4,51
MAPT-2273	153	537	14,2115	3,25764094	11,908	3,525	16,515	2,483

MAPT-2274	154	538	13,829	4,75317178	10,468	4,009	17,19	2,488
MAPT-2275	155	539	19,6215	0,85772053	19,015	6,27	20,228	3,6
MAPT-2276	156	540	13,741	6,74155605	8,974	4,323	18,508	4,472
MAPT-2277	157	541	35,06	2,40133463	33,362	8,636	36,758	4,222
MAPT-2278	158	542	62,9755	7,38007348	57,757	15,426	68,194	14,479
MAPT-2279	159	543	12,3635	0,0629325	12,408	6,106	12,319	4,131
MAPT-2280	160	544	22,4485	4,5672027	19,219	6,284	25,678	6,587
MAPT-2281	161	545	11,262	3,82544769	13,967	4,235	8,557	4,509
MAPT-2282	162	546	22,766	10,3704281	30,099	11,793	15,433	2,563
MAPT-2283	163	547	22,093	2,21748687	23,661	9,459	20,525	5,485
MAPT-2284	164	548	9,3375	0,48578236	9,681	3,741	8,994	2,065
MAPT-2286	165	549	43,909	5,46452121	40,045	5,708	47,773	11,236
MAPT-2288	166	550	44,999	0,15839192	45,111	3,984	44,887	11,572
MAPT-2289	167	551	16,7085	2,74710984	18,651	6,81	14,766	5,374
MAPT-2291	168	552	20,7095	1,76423142	19,462	4,227	21,957	4,191
MAPT-2294	169	553	36,6055	15,5033162	47,568	9,742	25,643	7,144
MAPT-2299	170	554	12,62	3,60624458	15,17	3,604	10,07	3,636
MAPT-2300	171	555	17,296	0,32385491	17,525	5,091	17,067	4,382
MAPT-2301	172	556	14,4115	2,7838794	12,443	3,439	16,38	5,47
MAPT-2308	173	557	39,5035	12,6225632	48,429	8,232	30,578	4,345
MAPT-2316	174	558	36,121	1,50755166	35,055	9,878	37,187	6,948
MAPT-2317	175	559	23,2925	4,71145248	19,961	7,977	26,624	5,453
MAPT-2319	176	560	46,479	18,4795286	33,412	7,15	59,546	16,236
MAPT-2320	177	561	34,5325	16,1340554	45,941	18,317	23,124	5,385
MAPT-2322	178	562	49,3475	9,8747462	56,33	10,684	42,365	6,267
MAPT-2323	179	563	37,4055	9,99071171	44,47	7,337	30,341	7,651
MAPT-2324	180	564	29,453	6,20981175	25,062	3,998	33,844	9,822
MAPT-2326	181	565	40,7595	0,49709607	41,111	8,995	40,408	14,253
MAPT-2330	182	566	53,6645	1,63129534	54,818	11,735	52,511	11,097
MAPT-2356	183	567	41,555	10,4071976	34,196	6,582	48,914	10,912
MAPT-2357	184	568	16,16	7,5702852	21,513	1,827	10,807	3,58
MAPT-2358	185	569	15,9115	0,34718943	16,157	5,317	15,666	2,953
MAPT-2359	186	570	38,779	13,5198817	48,339	12,534	29,219	3,728
MAPT-2360	187	571	56,6595	2,41759808	58,369	9,583	54,95	7,626
MAPT-2361	188	572	19,9675	15,8893965	31,203	7,037	8,732	1,814
MAPT-2362	189	573	25,7945	4,27021785	28,814	11,436	22,775	6,312
MAPT-2363	190	574	29,327	6,8094383	34,142	13,111	24,512	10,071
MAPT-2364	191	575	13,174	2,66154992	11,292	3,193	15,056	3,026
MAPT-2365	192	576	22,5375	0,18314066	22,408	4,494	22,667	3,198
MAPT-2372	193	577	10,775	5,70918015	14,812	6,29	6,738	2,466

MAPT-2373	194	578	14,297	0,80468752	13,728	3,586	14,866	3,452
MAPT-2374	195	579	11,664	0,88529769	11,038	4,433	12,29	2,181
MAPT-2375	196	580	19,954	1,3449171	20,905	3,625	19,003	5,119
MAPT-2376	197	581	11,6305	7,16228459	6,566	2,913	16,695	5,49
MAPT-2377	198	582	17,774	4,86630887	14,333	4,695	21,215	5,419
MAPT-2378	199	583	15,912	6,94096016	11,004	7,297	20,82	6,571
MAPT-2379	200	584	10,8575	3,47825826	8,398	3,267	13,317	2,091
MAPT-2380	201	585	54,1995	16,1213275	42,8	16,849	65,599	12,511
MAPT-2381	202	586	23,8745	5,39027499	20,063	5,735	27,686	4,702
MAPT-2382	203	587	6,365	0,30547013	6,581	2,357	6,149	2,123
MAPT-2390	204	588	6,377	0,34931075	6,13	2,062	6,624	1,482
MAPT-2391	205	589	12,498	2,13121984	10,991	5,358	14,005	4,476
MAPT-2414	206	590	66,506	38,9842111	38,94	9,142	94,072	16,71
MAPT-2448	207	591	101,6285	16,4791235	89,976	32,779	113,281	40,057
MAPT-2449	208	592	6,118	1,94171522	7,491	2,885	4,745	2,142
MAPT-2450	209	593	5,428	0,44264885	5,741	1,379	5,115	0,708
MAPT-2451	210	594	9,3195	2,04141728	7,876	3,092	10,763	3,026
MAPT-2452	211	595	12,4495	0,23688077	12,282	3,89	12,617	3,728
MAPT-2453	212	596	6,363	2,26981277	4,758	1,495	7,968	1,487
MAPT-2454	213	597	7,1635	0,37264527	7,427	3,314	6,9	1,49
MAPT-2456	214	598	5,641	0,69437886	6,132	1,582	5,15	2,739
MAPT-2457	215	599	16,472	7,58584155	11,108	2,63	21,836	5,922
MAPT-2567	216	600	12,6805	3,12329065	14,889	6,56	10,472	3,719
MAPT-2598	217	601	64,8695	33,2927086	41,328	16,719	88,411	33,918
MAPT-2657	218	602	68,409	37,9249651	41,592	8,109	95,226	13,823
MAPT-2723	219	603	11,61	0,04384062	11,579	8,192	11,641	11,451
MAPT-2724	220	604	233,808		233,808	161,639		
MAPT-2726	221	605	1302,476		1302,476	848,106		
MAPT-2784	222	606	10,97	5,81100353	6,861	1,876	15,079	4,091
MAPT-2963	223	607	40,636	1,52876486	39,555	13,364	41,717	9,834
MAPT-3110	224	608	67,4985	25,5979726	49,398	18,559	85,599	30,988
MAPT-3114	225	609	34,0185	10,2622407	26,762	7,333	41,275	9,007
MAPT-3116	226	610	23,677	5,0883404	20,079	5,942	27,275	7,786
MAPT-3118	227	611	17,6195	5,74948524	21,685	7,03	13,554	4,395
MAPT-3158	228	612	33,388	17,8502036	20,766	7,711	46,01	13,684
MAPT-3503	229	613	108,324	38,5344911	135,572	60,571	81,076	13,918
MAPT-3589	230	614	39,759	3,12258355	41,967	10,832	37,551	6,071
MAPT-3591	231	615	204,4415	111,869243	125,338	69,843	283,545	162,626
MAPT-3592	232	616	136,1045	32,3423571	113,235	30,524	158,974	46,677
MAPT-3593	233	617	63,914	14,1619346	53,9	10,02	73,928	12,246

MAPT-3594	234	618	80,7265	46,8465314	47,601	28,291	113,852	56,081
MAPT-3595	235	619	33,518	3,51997756	31,029	3,774	36,007	4,987
MAPT-3596	236	620	50,5415	9,44623949	57,221	22,189	43,862	7,353
MAPT-3597	237	621	207,694	70,014885	158,186	64,728	257,202	178,898
MAPT-3598	238	622	52,1005	3,0865211	49,918	5,249	54,283	7,413
MAPT-3599	239	623	364,1355	362,407075	620,396	189,266	107,875	48,489
MAPT-3600	240	624	100,4525	30,5364063	122,045	56,065	78,86	42,186
MAPT-3601	241	625	47,233	12,1297097	38,656	5,821	55,81	7,764
MAPT-3602	242	626	43,078	9,10894956	36,637	5,569	49,519	8,21
MAPT-3603	243	627	46,1485	9,83797665	39,192	6,61	53,105	14,334
MAPT-3605	244	628	38,537	6,97490129	43,469	6,803	33,605	12,721
MAPT-3607	245	629	52,929	12,1099107	44,366	6,167	61,492	10,195
MAPT-3609	246	630	61,4085	31,4839294	39,146	5,412	83,671	11,371
MAPT-3610	247	631	53,294	26,6211561	34,47	5,122	72,118	6,918
MAPT-3677	248	632	72,7675	16,9755125	60,764	8,013	84,771	12,398
MAPT-3678	249	633	44,9005	19,9778879	30,774	5,138	59,027	10,698
MAPT-3679	250	634	72,05	31,5638325	49,731	5,218	94,369	10,439
MAPT-3680	251	635	58,9445	1,90565278	60,292	9,168	57,597	15,808
MAPT-3958	252	636	60,937	9,03682466	54,547	8,505	67,327	20,084
MAPT-3959	253	637	76,6655	34,4580206	52,3	5,769	101,031	26,056
MAPT-3960	254	638	75,305	39,354735	47,477	5,803	103,133	19,335
MAPT-3961	255	639	45,3385	7,61483293	39,954	10,197	50,723	5,643
MAPT-3965	256	640	72,0995	2,20688026	70,539	7,456	73,66	8,937
MAPT-3970	257	641	74,1615	12,9549033	65,001	14,647	83,322	16,913
MAPT-4146	258	642	77,359	47,5543452	43,733	6,924	110,985	17,09
MAPT-4474	259	643	42,89	0,51194531	43,252	6,788	42,528	13,112
MAPT-4475	260	644	66,3895	44,1764962	35,152	5,684	97,627	19,713
MAPT-4477	261	645	68,927	35,8870834	43,551	6,949	94,303	12,932
MAPT-4478	262	646	50,6895	22,0624387	35,089	7,887	66,29	21,359
MAPT-4479	263	647	40,2915	16,0223326	51,621	8,132	28,962	6,75
MAPT-4480	264	648	62,963	18,7227734	76,202	15,622	49,724	17,779
MAPT-4481	265	649	62,488	35,7329341	37,221	8,557	87,755	19,687
MAPT-4482	266	650	96,4665	98,6859437	26,685	10,537	166,248	71,368
MAPT-4485	267	651	67,466	56,8216867	27,287	9,898	107,645	19,981
MAPT-4486	268	652	64,4675	54,6770319	25,805	8,223	103,13	13,135
MAPT-4532	269	653	50,712	44,6028815	19,173	5,038	82,251	13,252
MAPT-4533	270	654	56,2795	28,997742	35,775	6,797	76,784	17,19
MAPT-4539	271	655	84,0985	66,4744014	37,094	8,676	131,103	23,594
MAPT-4540	272	656	56,93	25,0980481	39,183	14,927	74,677	14,251
MAPT-4541	273	657	42,061	23,7969716	25,234	4,689	58,888	6,414

MAPT-4543	274	658	37,3465	16,4183124	25,737	2,55	48,956	6,301
MAPT-4544	275	659	49,8975	30,8022785	28,117	6,319	71,678	14,003
MAPT-4545	276	660	52,179	17,3524004	39,909	9,44	64,449	17,044
MAPT-4546	277	661	34,6085	5,14420183	30,971	6,568	38,246	10,405
MAPT-4547	278	662	38,51	12,7293363	29,509	9,311	47,511	5,308
MAPT-4548	279	663	46,233	8,19678181	52,029	9,095	40,437	10,11
MAPT-4549	280	664	46,195	5,19440641	49,868	9,773	42,522	9,731
MAPT-4550	281	665	64,53	30,5625693	42,919	7,626	86,141	16,456
MAPT-4551	282	666	48,566	4,18890057	45,604	10,327	51,528	13,065
MAPT-4552	283	667	38,5625	36,1041651	13,033	5,295	64,092	10,666
MAPT-4554	284	668	58,8795	40,1375022	30,498	5,099	87,261	14,948
MAPT-4556	285	669	60,179	22,017891	44,61	13,332	75,748	6,493
MAPT-4557	286	670	44,634	7,32704047	39,453	7,608	49,815	7,645
MAPT-4558	287	671	44,4695	15,0436968	55,107	13,83	33,832	4,355
MAPT-4559	288	672	62,3795	19,7912117	76,374	17,486	48,385	7,434
MAPT-4560	289	673	48,0585	20,8518719	33,314	11,514	62,803	7,869
MAPT-4561	290	674	45,0945	0,04030509	45,123	15,353	45,066	13,72
MAPT-4562	291	675	31,412	1,63341666	32,567	5,823	30,257	5,108
MAPT-4563	292	676	40,812	16,5957962	29,077	4,004	52,547	13,653
MAPT-4564	293	677	51,221	23,9878904	34,259	9,457	68,183	17,349
MAPT-4615	294	678	50,634	4,53396868	47,428	11,37	53,84	9,461
MAPT-4616	295	679	50,985	5,68372431	55,004	11,45	46,966	8,038
MAPT-4617	296	680	55,1025	21,5702924	70,355	20,557	39,85	5,507
MAPT-4618	297	681	48,908	3,70665375	46,287	11,781	51,529	19,126
MAPT-4619	298	682	38,3115	20,5859997	23,755	5,348	52,868	12,438
MAPT-4620	299	683	34,8815	12,0597062	26,354	7,457	43,409	13,598
MAPT-4621	300	684	50,155	18,3437641	37,184	8,204	63,126	8,376
MAPT-4622	301	685	32,6225	1,30178358	33,543	5,593	31,702	6,676
MAPT-4623	302	686	45,0005	13,5983705	35,385	8,943	54,616	7,648
MAPT-4625	303	687	48,5845	6,76347636	43,802	5,103	53,367	7,374
MAPT-4627	304	688	54,916	15,3710872	65,785	13,194	44,047	13,218
MAPT-4628	305	689	35,7	2,4508321	33,967	6,77	37,433	7,946
MAPT-4629	306	690	31,7615	4,28718841	28,73	7,064	34,793	10,844
MAPT-4630	307	691	26,347	10,6235723	18,835	4,239	33,859	12,366
MAPT-4632	308	692	39,4495	7,60917607	34,069	5,742	44,83	10,263
MAPT-4633	309	693	61,3835	14,1074874	51,408	15,912	71,359	22,804
MAPT-4825	310	694	52,238	12,4252804	43,452	10,809	61,024	10,061
MAPT-4828	311	695	48,2045	2,66508546	46,32	8,016	50,089	16,64
MAPT-5682	312	696	89,127	35,3779665	114,143	29,128	64,111	16,557
MAPT-5958	313	697	46,249	12,6359982	37,314	6,879	55,184	14,344

MAPT-5959	314	698	43,587	19,7523208	29,62	8,048	57,554	13,293
MAPT-5961	315	699	40,428	6,24658131	36,011	10,381	44,845	4,108
MAPT-5963	316	700	38,295	2,01808275	36,868	5,593	39,722	10,772
MAPT-5964	317	701	52,7395	16,4678098	41,095	8,774	64,384	7,757
MAPT-5965	318	702	45,2395	21,7541401	29,857	7,021	60,622	8,921
MAPT-5966	319	703	51,0255	9,61877354	44,224	6,395	57,827	9,074
MAPT-5967	320	704	56,756	19,2488608	43,145	10,168	70,367	13,456
MAPT-5968	321	705	49,755	14,8365145	60,246	12,788	39,264	9,459
MAPT-6006	322	706	30,953	2,88358145	32,992	7,492	28,914	6,891
MAPT-6007	323	707	46,1245	14,5968053	35,803	7,552	56,446	6,025
MAPT-6008	324	708	52,218	3,03065966	54,361	9,738	50,075	7,532
MAPT-6009	325	709	76,4995	42,195183	106,336	19,189	46,663	11,419
MAPT-6010	326	710	58,729	23,2892689	42,261	7,547	75,197	5,272
MAPT-6011	327	711	52,692	4,01212388	49,855	12,113	55,529	14,5
MAPT-6012	328	712	63,9645	0,68377226	64,448	15,339	63,481	10,773
MAPT-6013	329	713	53,8995	17,2314852	66,084	23,254	41,715	10,372
MAPT-6014	330	714	33,9865	1,58886894	32,863	4,884	35,11	8,916
MAPT-6015	331	715	47,801	25,4077609	29,835	8,764	65,767	6,147
MAPT-6017	332	716	46,9375	0,02192031	46,953	10,206	46,922	11,089
MAPT-6119	333	717	54,6625	9,43492578	61,334	13,818	47,991	12,587
MAPT-6628	334	718	64,7155	0,73468395	65,235	6,382	64,196	10,199
MAPT-6629	335	719	50,0975	11,687768	58,362	10,929	41,833	14,095
MAPT-6631	336	720	81,9435	12,0568777	73,418	19,87	90,469	17,638
MAPT-6672	337	721	33,822	12,4677068	25,006	8,472	42,638	12,985
MAPT-6731	338	722	24,959	10,8512607	17,286	2,982	32,632	9,031
MAPT-6732	339	723	38,0145	13,7228213	28,311	11,443	47,718	15,906
MAPT-6738	340	724	34,031	28,3691241	13,971	3,303	54,091	13,69
MAPT-6739	341	725	38,316	29,593833	17,39	2,841	59,242	14,056
MAPT-6740	342	726	34,866	13,8847488	25,048	11,345	44,684	6,187
MAPT-6741	343	727	34,507	11,2825958	26,529	7,507	42,485	10,487
MAPT-6742	344	728	62,1435	29,7882874	41,08	12,738	83,207	17,359
MAPT-6743	345	729	29,6205	23,3790715	13,089	2,767	46,152	5,76
MAPT-6745	346	730	26,926	10,1229407	19,768	4,146	34,084	5,015
MAPT-6748	347	731	60,0265	3,40471915	57,619	11,694	62,434	11,211
MAPT-6749	348	732	50,6395	36,3502383	24,936	4,104	76,343	16,107
MAPT-6750	349	733	44,856	3,86080303	47,586	12,024	42,126	13,817
MAPT-6751	350	734	78,4055	17,0730932	66,333	7,978	90,478	12,547
MAPT-6752	351	735	50,173	15,0231907	60,796	7,566	39,55	9,59
MAPT-6753	352	736	71,371	11,5413969	63,21	16,035	79,532	21,212
MAPT-6754	353	737	36,8455	3,50654253	34,366	6,737	39,325	9,505

MAPT-6755	354	738	49,7045	24,223357	66,833	10,306	32,576	5,734
MAPT-6756	355	739	44,4755	32,1599235	21,735	7,721	67,216	9,314
MAPT-6757	356	740	33,5075	4,63225652	30,232	9,588	36,783	6,407
MAPT-6758	357	741	31,353	12,2753737	22,673	6,04	40,033	9,561
MAPT-6759	358	742	41,85	0,46669048	41,52	10,866	42,18	7,164
MAPT-6760	359	743	32,4735	18,9158135	45,849	11,71	19,098	3,864
MAPT-6761	360	744	45,049	19,3718974	31,351	10,31	58,747	11,659
MAPT-6762	361	745	38,174	8,13031377	43,923	15,429	32,425	4,765
MAPT-6763	362	746	53,7735	2,06828733	52,311	15,07	55,236	8,063
MAPT-6764	363	747	53,1035	33,2686669	29,579	9,81	76,628	17,226
MAPT-6765	364	748	52,8995	16,5795327	41,176	10,853	64,623	15,24
MAPT-6766	365	749	49,2605	4,00293149	52,091	10,614	46,43	16,518
MAPT-6767	366	750	71,423	0,85701342	72,029	26,702	70,817	16,417
MAPT-6768	367	751	55,4255	9,05308812	61,827	22,465	49,024	12,369
MAPT-6769	368	752	72,08	0,29839906	71,869	16,441	72,291	37,177
MAPT-6772	369	753	49,619	14,4377063	59,828	20,675	39,41	13,235
MAPT-6773	370	754	48,624	11,5583674	56,797	12,783	40,451	6,391
MAPT-6774	371	755	52,4405	31,8855661	29,894	6,706	74,987	5,573
MAPT-6775	372	756	28,415	6,30456406	32,873	8,748	23,957	5,955
MAPT-6777	373	757	39,772	4,84509566	43,198	3,707	36,346	9,384
MAPT-6778	374	758	50,719	5,85342993	54,858	14,257	46,58	14,17
MAPT-6779	375	759	35,5865	10,7459018	43,185	6,174	27,988	3,65
MAPT-6780	376	760	71,501	11,9614183	79,959	23,953	63,043	14,252
MAPT-6781	377	761	43,875	9,50210093	37,156	6,446	50,594	8,933
MAPT-6789	378	762	43,4265	3,49381461	40,956	13,993	45,897	6,518
MAPT-6792	379	763	46,25	28,0028427	26,449	10,778	66,051	11,602
MAPT-6793	380	764	33,324	13,8762635	43,136	13,663	23,512	6,983
MAPT-6795	381	765	33,747	11,8765655	42,145	13,155	25,349	9,4
MAPT-6796	382	766	65,7615	8,10556503	71,493	9,454	60,03	12,964
MAPT-6797	383	767	55,439	15,7302975	66,562	17,934	44,316	16,313
MAPT-6798	384	768	50,3055	4,55023214	47,088	13,033	53,523	13,441

Ejemplo 3: Los oligonucleótidos de ARNi de *MAPT* conjugados con GalNAc inhiben la expresión del ARNm de MAPT humano *in vivo*

[0328] Los ensayos de cribado *in vitro* del Ejemplo 2 validaron la capacidad de los oligonucleótidos dirigidos a *MAPT* para inactivar el ARNm diana. Para evaluar adicionalmente la capacidad de los oligonucleótidos de ARNi de *MAPT* para inhibir la expresión de ARNm de MAPT, se generaron oligonucleótidos dirigidos a *MAPT* conjugados con GalNAc para confirmar la inactivación *in vivo*.

[0329] Específicamente, se usó un subconjunto de los ARNibc identificados en el Ejemplo 2 para generar los correspondientes oligonucleótidos de ARNi bc que comprenden una estructura conjugada con GalNAc de tetrabucle cortada (denominada en el presente documento "oligonucleótidos de *MAPT* conjugados con GalNAc" u "oligonucleótidos de GalNAc-*MAPT*") que tienen una cadena de sentido de 36 mer y una cadena antisentido de 22mer (Tablas 4 y 5). Además, las secuencias de nucleótidos que comprenden la cadena de sentido y la cadena antisentido tienen un patrón distintivo de nucleótidos modificados y enlaces fosforotioato. Tres de los nucleótidos que comprenden el tetraL se conjugaron cada uno con un resto GalNAc (CAS#14131-60-3). El control de referencia (MAPT-2460) tiene un patrón de modificación diferente al de los oligonucleótidos restantes. Los patrones de modificación se ilustran a continuación:

Cadena de sentido: 5'-X-*S*-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-fX-mX-fX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-mX-3' hibridada con:

Cadena antisentido: 5'-[MeFosfonato-4O-mX]-*S*-fX-*S*-fX-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-fX-mX- mX-fX-mX-*S*-mX-*S*-mX-3'.

(Clave de modificación: Tabla 3).

[0330] O, representado como:

Cadena de sentido: [mXs][mX][fX][mX][fX][mX][mX][fX][mX][fX][mX][fX][fX][mX][fX][mX][fX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][ademX-GalNAc][ademX-GalNAc][ademX-GalNAc][mX][mX][mX][mX][mX][mX] hibridada con:

Cadena antisentido: [MeFosfonato-4O-mXs][fXs][fX][fX][fX][mX][fX][mX][mX][fX][mX][mX][mX][fX][mX][fX][mX][mX][fX][mXs][mXs][mX].

(Clave de modificación: Tabla 3).

Patrón de modificación de referencia

Cadena de sentido: 5'-mX-*S*-mX-mX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-mX-3' hibridada con:

Cadena antisentido: 5'- [MeFosfonato-4O-mX]-S-fX-S-fX-S-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-S-mX-S-mX-3'.

(Clave de modificación: Tabla 3).

[0331] O, representado como:

Cadena de sentido: [mXs][mX][mX][mX][mX][mX][mX][fX][fX][fX][fX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][mX][ademX-GalNAc][ademX-

GalNAc][ademX-GalNAc][mX][mX][mX][mX][mX][mX] hibridada con:

Cadena antisentido: [MeFosfonato-4O-mXs][fXs][fX][fX][fX][mX][fX][mX][mX][fX][mX][mX][mX][fX][mX][mX][mX][mX][mX][mXs][mXs][mX].

(Clave de modificación: Tabla 3).

Tabla 3: Clave para Patrones de Modificación.

Símbolo	**Modificación/enlace**
Clave 1	
mX	Nucleótido modificado con 2'-OMe
fX	Nucleótido modificado con 2'-F
-*S*-	enlace fosforotioato
-	enlace fosfodiéster
[MeFosfonato-4O-mX]	Nucleótido modificado con 4'-O-monometilfosfonato-2'-O-metilo
ademX-GalNAc	GalNAc unido a un nucleótido
ademX-C16	cadena de hidrocarburo C_{16} unida a un nucleótido
Clave 2	
[mXs]	Nucleótido modificado con 2'-OMe con un enlace de fosforotioato al nucleótido vecino
[fXs]	Nucleótido modificado con 2'-F con un enlace de fosforotioato al nucleótido vecino
[mX]	Nucleótido modificado con 2'-OMe con enlaces fosfodiéster a nucleótidos vecinos
[fX]	Nucleótido modificado con 2'-F con enlaces fosfodiéster a nucleótidos vecinos
[ademXs-C16]	Cadena de hidrocarburo C_{16} unida a un nucleótido con enlaces fosfodiéster a nucleótidos vecinos

[0332] Los oligonucleótidos dirigidos a *MAPT* conjugados con GalNAc se usaron en un modelo HDI para confirmar la capacidad de los oligonucleótidos de ARNi para inactivar la expresión génica de *MAPT in vivo*. Los oligonucleótidos dirigidos a *MAPT* conjugados con GalNAc enumerados en las Tablas 4 y 5 se evaluaron en ratones genomodificados para expresar transitoriamente ARNm de MAPT humano en hepatocitos de hígado de ratón. Brevemente, a ratones CD-1 hembra de 6-8 semanas de edad (n = 4-5) se les administraron por vía subcutánea los oligonucleótidos dirigidos a *MAPT* conjugados con GalNAc indicados a una dosis de 3 mg/kg

formulados en PBS. A un grupo de control de ratones (n = 5) se les administró solo PBS. Cuatro días más tarde (96 horas), los ratones fueron HDI con un plásmido de ADN que codifica el gen *MAPT* humano completo (SEQ ID NO: 909) (10 µg) bajo el control de una secuencia promotora ubicua de citomegalovirus (CMV). Un día después de la introducción del plásmido de ADN, se recogieron muestras de hígado de ratones HDI. El ARN total derivado de estos ratones HDI se sometió a análisis qRT-PCR para determinar los niveles de ARNm de MAPT humana como se describe en el Ejemplo 2. Los valores se normalizaron para la eficiencia de transfección utilizando el gen NeoR incluido en el plásmido de ADN. Se utilizaron controles de referencia (MAPT-2460) para confirmar la inactivación exitosa.

Tabla 4: Oligonucleótidos de ARNi dirigidos a *MAPT* humana conjugados con GalNAc para la detección de HDI (Conjunto I).

Oligonucleótido de ARNi	**SEQ ID NO (Sentido)**	**SEQ ID NO (Antisentido)**	**SEQ ID NO (Sentido)**	**SEQ ID NO (Antisentido)**
	Sin modificar		**Modificada**	
MAPT-1479	787	822	857	892
MAPT-1505	788	823	858	893
MAPT-2096	789	824	859	894
MAPT-2270	790	825	860	895
MAPT-2279	791	826	861	896
MAPT-2281	792	827	862	897
MAPT-2284	793	828	863	898
MAPT-2299	794	829	864	899
MAPT-2376	795	830	865	900
MAPT-2379	796	831	866	901
MAPT-2382	797	832	867	902
MAPT-2449	798	833	868	903
MAPT-2450	799	834	869	904
MAPT-2451	800	835	870	905
MAPT-2452	801	836	871	906
MAPT-2453	802	837	872	907
MAPT-2454	803	838	873	908
MAPT-2460	786	821	856	891

Tabla 5: Oligonucleótidos de ARNi dirigidos a *MAPT* humana conjugados con GalNAc para la detección de HDI (Conjunto II).

Oligonucleótido de ARNi	**SEQ ID NO (Sentido)**	**SEQ ID NO (Antisentido)**	**SEQ ID NO (Sentido)**	**SEQ ID NO (Antisentido)**
	Sin modificar		**Modificada**	
MAPT-2456	769	804	839	874
MAPT-2567	770	805	840	875
MAPT-2723	771	806	841	876
MAPT-0690	772	807	842	877
MAPT-1494	773	808	843	878
MAPT-1733	774	809	844	879
MAPT-2273	775	810	845	880
MAPT-2274	776	811	846	881
MAPT-2276	777	812	847	882
MAPT-2301	778	813	848	883
MAPT-2347	779	814	849	884
MAPT-2357	780	815	850	885
MAPT-2358	781	816	851	886
MAPT-2364	782	817	852	887
MAPT-2378	783	818	853	888
MAPT-2459	784	819	854	889
MAPT-2461	785	820	855	890
MAPT-2460	786	821	856	891

[0333] Los resultados en las FIG. 1A y 1B demuestran que los oligonucleótidos dirigidos a *MAPT* conjugados con GalNAc (como se muestra en las Tablas 4 y 5, respectivamente) diseñados para dirigirse al ARNm de MAPT humana inhibieron con éxito la expresión del ARNm de MAPT humana en ratones HDI, según lo determinado por una reducción en la cantidad de expresión de ARNm de MAPT humana en muestras de hígado de ratones HDI tratados con oligonucleótidos dirigidos a *MAPT* conjugados con GalNAc en relación con ratones HDI de control tratados solo con PBS.

Ejemplo 4: Oligonucleótidos dirigidos a ARNi de *MAPT* conjugados con GalNAc inhiben la

expresión génica de *MAPT* humana de una manera dependiente de la dosis

[0334] Para evaluar adicionalmente la capacidad de los oligonucleótidos de ARNi dirigidos a *MAPT* conjugados con GalNAc para inhibir la expresión génica de *MAPT*, se llevó a cabo un estudio de respuesta a la dosis. Específicamente, en grupos de tratamiento separados, se formularon oligonucleótidos de ARNi dirigidos a *MAPT* conjugados con GalNAc seleccionados (Tablas 6 y 7) en PBS y se administraron a ratones CD-1 en dosis de 0,3 mg/kg, 1 mg/kg o 3 mg /kg por vía subcutánea. Como se describe en el Ejemplo 3, se administró un plásmido de expresión de ADN de *MAPT* humana a los ratones 4 días después de la dosificación de oligonucleótidos, y los hígados se recolectaron 20 horas más tarde para el análisis qRT-PCR. Como se muestra en las FIG. 2A y 2B, todos los oligonucleótidos de ARNi dirigidos a *MAPT* conjugados con GalNAc probados inhibieron la expresión génica de *MAPT* humana de una manera dependiente de la dosis. Oligonucleótidos dirigidos a *MAPT* conjugados con GalNAc potentes *(es decir,* MAPT-2449, MAPT-2357, MAPT-2450, MAPT-2358, MAPT-2454 y MAPT-2723) redujeron el ARNm de MAPT en alrededor de 50 % o más a 1 mg/kg e incluso más a 3 mg/kg. Estas construcciones fueron seleccionadas para estudios adicionales en NHP.

Tabla 6: Oligonucleótidos de ARNi dirigidos a *MAPT* humana conjugados con GalNAc para el cribado de dosis (Conjunto I).

Oligonucleótido de ARNi	**SEQ ID NO (Sentido)**	**SEQ ID NO (Antisentido)**	**SEQ ID NO (Sentido)**	**SEQ ID NO (Antisentido)**
	Sin modificar		**Modificada**	
MAPT-2270	790	825	860	895
MAPT-2376	795	830	865	900
MAPT-2449	798	833	868	903
MAPT-2450	799	834	869	904
MAPT-2454	803	838	873	908

Tabla 7: Oligonucleótidos de ARNi dirigidos a *MAPT* humana conjugados con GalNAc para el cribado de dosis (Conjunto II).

Oligonucleótido de ARNi	**SEQ ID NO (Sentido)**	**SEQ ID NO (Antisentido)**	**SEQ ID NO (Sentido)**	**SEQ ID NO (Antisentido)**
	Sin modificar		**Modificada**	
MAPT-2723	771	806	841	876
MAPT-2274	776	811	846	881

MAPT-2357	780	815	850	885
MAPT-2358	781	816	851	886
MAPT-2364	782	817	852	887

Ejemplo 5: inhibición de oligonucleótidos de ARNi de la expresión génica de *MAPT* en el SNC de NHP

[0335] Los oligonucleótidos dirigidos a *MAPT* conjugados con GalNAc eficaces identificados en los estudios con ratones HDI se ensayaron para determinar la inhibición en NHP. Específicamente, los oligonucleótidos dirigidos a *MAPT* conjugados con GalNAc enumerados en la Tabla 8 se evaluaron en monos cynomolgus sin tratamiento previo (*Macaca fascicularis*; *Mf*). Cada cohorte contenía 4 sujetos femeninos que pesaban 2,6-4,3 kg. Los oligonucleótidos dirigidos a *MAPT* conjugados con GalNAc se administraron a una dosis de 50 mg en 1,6 mL de líquido cefalorraquídeo artificial (LCRa) en los días de estudio 0 y 7 mediante inyección intracisterna magna (icm).

Tabla 8: Oligonucleótidos de ARNi dirigidos a *MAPT* conjugados con GalNAc para el estudio de NHP.

Oligonucleótido de ARNi	**Nombre alternativo**	**SEQ ID NO (Sentido)**	**SEQ ID NO (Antisentido)**	**SEQ ID NO (Sentido)**	**SEQ ID NO (Antisentido)**
		Sin modificar		**Modificada**	
MAPT-2723	DCR 214	771	806	841	876
MAPT-2357	DCR 211	780	815	850	885
MAPT-2358	DCR 212	781	816	851	886
MAPT-2449	DCR 207	798	833	868	903
MAPT-2450	DCR 208	799	834	869	904
MAPT-2454	DCR 209	803	838	873	908

[0336] El día 14 del estudio, se recolectó tejido del SNC y se sometió a análisis de qRT-PCR para medir el ARNm de MAPT en monos tratados con oligonucleótidos en relación con los tratados con un volumen comparable de LCRa. Para normalizar los datos, las mediciones se realizaron en relación con el gen de referencia, RPL23. Se utilizaron los siguientes ensayos SYBR adquiridos de Integrated DNA Technologies para evaluar las expresiones génicas:

Adelante: AGGACAGAGTGCAGTCGAAGATC;

Inverso: AGGTCAGCTTGTGGGTTTCAA; y

Sonda: CACCCATGTCCCTGGCGGAGG.

[0337] Como se muestra en las FIG. 3A-3M (Día 14), el tratamiento de NHP con oligonucleótidos dirigidos a *MAPT* conjugados con GalNAc inhibió la expresión génica de *MAPT* en varias regiones del SNC, según lo determinado por una cantidad reducida de ARNm de MAPT en muestras de cerebro de NHP tratados con oligonucleótidos en relación con NHP tratados con LCRa. Varios oligonucleótidos dirigidos a *MAPT* conjugados con GalNAc redujeron la expresión génica de *MAPT* en todo el SNC. MAPT-2357 (DCR 211) fue particularmente potente en la médula espinal cervical, la médula espinal torácica, la médula espinal lumbar, la corteza frontal, la corteza temporal, la corteza occipital y el tronco encefálico. Estos resultados demuestran que el tratamiento de los NHP con los oligonucleótidos dirigidos a *MAPT* conjugados con GalNAc reduce la cantidad de ARNm de MAPT en el SNC.

Ejemplo 6: La conjugación de lípidos de oligonucleótidos dirigidos a *MAPT*reduce la expresión en el SNC de NHP

[0338] Para investigar adicionalmente la eficacia de los oligonucleótidos dirigidos a *MAPT*, se evaluó un oligonucleótido conjugado con lípidos en NHP en comparación con un oligonucleótido conjugado con GalNAc. Específicamente, el MAPT-2357 conjugado con GalNAc (DCR 211) descrito en el Ejemplo 3, que tiene una cadena de sentido de 36 mer y una cadena antisentido de 22 mer (SEQ ID NO: 850 y 885, respectivamente) se comparó con un MAPT-2357 conjugado con lípidos (DCR 211), que tiene una cadena de sentido de 20 mer y una cadena antisentido de 22 mer (SEQ ID NO: 1682 y 885, respectivamente). Las FIG. 4A-4B muestran los patrones de modificación química de cada oligonucleótido, y el patrón de modificación química del oligonucleótido conjugado con lípidos se proporciona a continuación:

Cadena de sentido:5'-[ademX-C16]-*S*-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-fX-fX-mX-fX-mX-fX-mX- *S*-mX-*S*-mX-3' hibridada con:

Cadena antisentido:5'-[MeFosfonato-4O-mX]-*S*-fX-*S*-fX-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-*S*-mX-*S*-mX-3'.

(Clave de modificación: Tabla 3).

[0339] O, representado como:

Cadena de sentido: [ademXs-C16][mX][fX][mX][fX][mX][mX][fX][mX][fX][mX][fX][fX][mX][fX][mX][fX][mXs][mXs][mX] hibridada con:

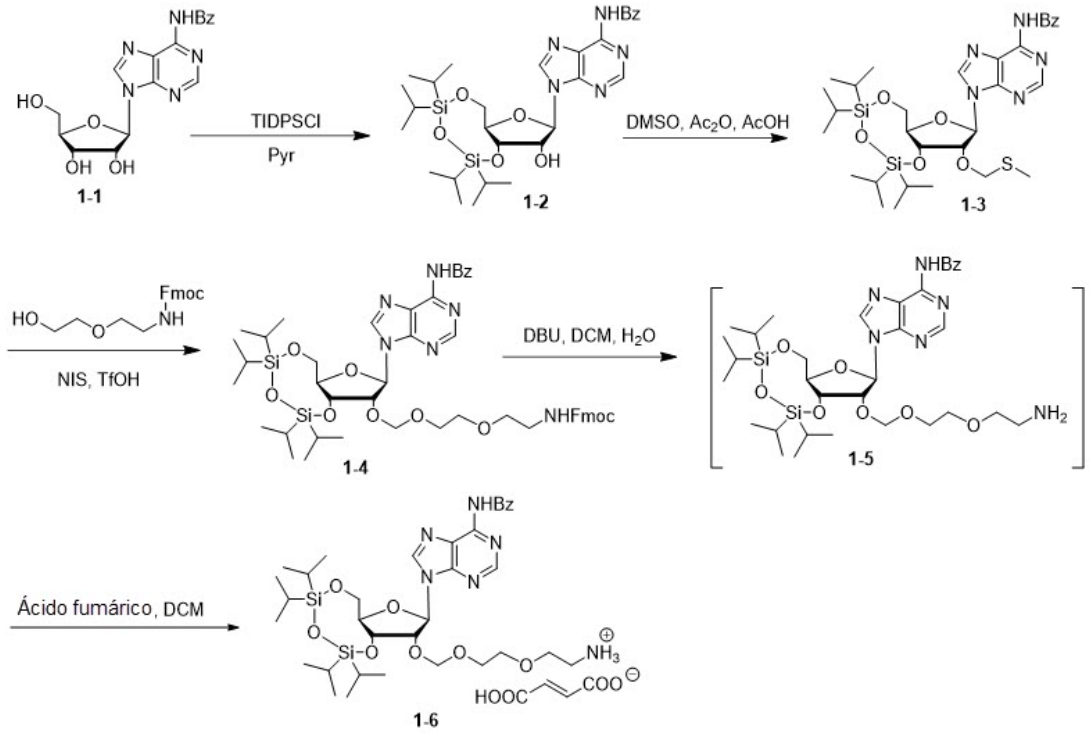
Cadena antisentido:[MeFosfonato-4O-mXs][fXs][fX][fX][fX][mX][fX][mX][mX][fX][mX][mX][mX][fX][mX][fX][mX][mX][fX][mXs][mXs][mX]

(Clave de modificación: Tabla 3).

Conjugación de lípidos

[0340] La conjugación de un resto lipídico con el oligonucleótido dirigido a *MAPT* se llevó a cabo utilizando la síntesis de fosforamidito como se muestra a continuación.

[0341] *Síntesis de formiato de 2-(2-((((6aR,8R,9R,9aR)-8-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-2,2,4,4-tetraisopropiltetrahidro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-il)oxi)metoxi)etoxi)etan-1-amonio (1-6)*



[0342] Una solución del compuesto 1-1 (25,00 g, 67,38 mmol) en 20 mL de dimetilformamida (DMF) se trató con piridina (11 mL, 134,67 mmol) y dicloruro de tetraisopropildisiloxano (22,63 mL, 70,75 mmol) a 10 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 horas y se inactivó con ácido cítrico al 20 % (50 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (EtOAc; 3X50 mL) y las capas orgánicas combinadas se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se recristalizó en una mezcla de metil terc-butil éter (MTBE) y n-heptano (1:15, 320 mL) para proporcionar el compuesto 1-2 (37,20 g, 90 %) como un sólido aceitoso blanco.

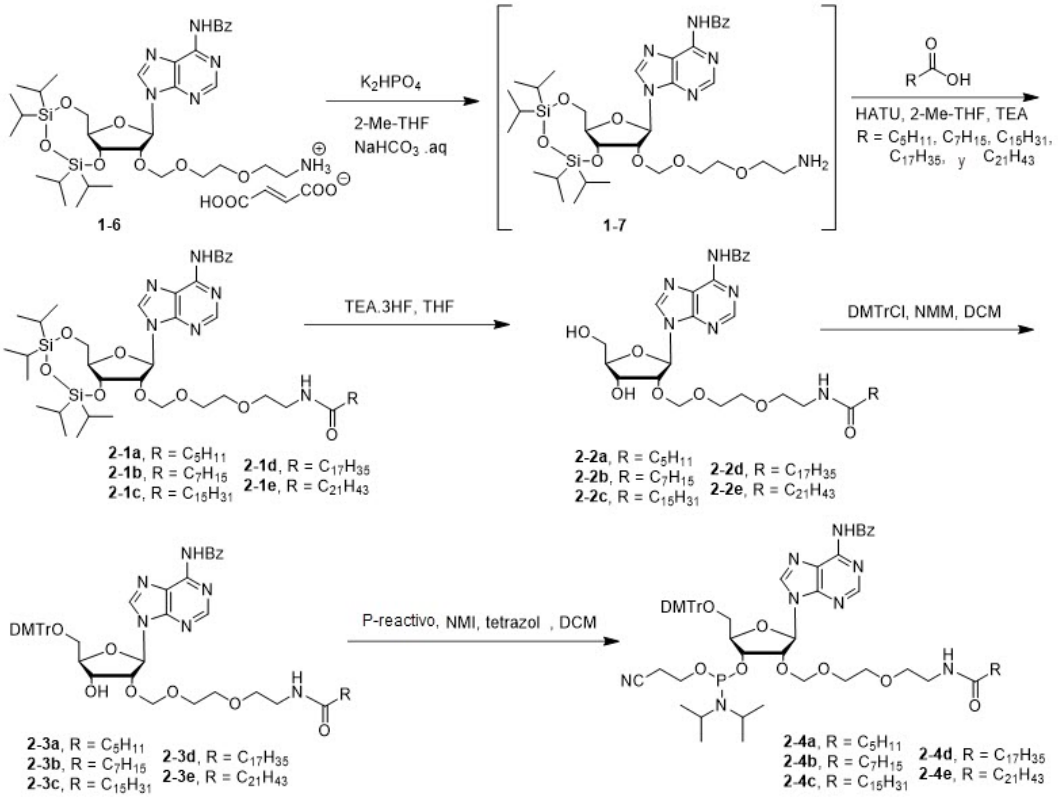
[0343] Una solución del compuesto 1-2 (37,00 g, 60,33 mmol) en 20 mL de DMSO se trató con ácido acético (AcOH; 20 mL, 317,20 mmol) y Ac_2O (15 mL, 156,68 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h. La reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se inactivó con carbonato de potasio sat. (K_2CO_3; 50mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3X50 mL). Las capas

orgánicas combinadas se concentraron y recristalizaron con acetonitrilo (can; 30 ml) para proporcionar el compuesto 1-3 (15,65 g, 38,4 %) como un sólido blanco.

[0344] Una solución del compuesto 1-3 (20,00 g, 29,72 mmol) en 120 mL de diclorometano (DCM) se trató con Fmoc-amino-etoxietanol (11,67 g, 35,66 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó para proporcionar una solución transparente y luego se trató con tamices moleculares de 4Å (20,0 g), *N*-yodosuccinimida (8,02 g, 35,66 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (TfOH; 5,25 mL, 59,44 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C hasta que el análisis de HPLC indicó un consumo >95 % del compuesto 1-3. La reacción se inactivó con TEA (6 mL) y se filtró. El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con solución sat. Bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$; 2X100 mL), sulfito de sodio sat. (Na_2SO_3; 2X100 mL) y agua (2X100 mL) y se concentró *al vacío* para producir el compuesto bruto 1-4 (26,34 g, 93,9 %) como un sólido amarillo, que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

[0345] Una solución del compuesto 1-4 (26,34 g, 27,62 mmol) en una mezcla de DCM/agua (10:7, 170 mL) se trató con 1,8-diazabiciclo[5.4.0] undec-7-eno (DBU; 7,00 mL, 45,08 mmol) a 5 °C. La mezcla se agitó a 5-25 °C durante 1 hora. A continuación, la capa orgánica se separó, se lavó con agua (100 mL) y se diluyó con DCM (130 mL). La solución se trató con ácido fumárico (7,05 g, 60,76 mmol) y tamices moleculares de 4Å (26,34 g) en cuatro porciones. La mezcla se agitó durante 1 hora, se concentró y se recristalizó en una mezcla de MTBE y DCM (5:1) para proporcionar el compuesto 1-6 (14,74 g, 62,9 %) como un sólido blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) 8,73 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15-8,02 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 6,52 (s, 2H), 6,15(s, 1H), 5,08-4,90 (m, 3H), 4,83-4,78 (m, 1H), 4,15-3,90 (m, 3H), 3,79-3,65 (m, 2H), 2,98-2,85 (m, 6H), 1,20-0,95 (m, 28H).

[0346] *Síntesis de (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-il)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-(2-(2-[lípido]-amidoetoxi)etoxi)metoxi) tetrahidrofuran-3-il (2-cianoetil) diisopropilfosforamidita (2-4a a 2-4e)*



[0347] Una solución del compuesto 1-6 (50,00 g, 59,01 mmol) en 150 mL de 2-metiltetrahidrofurano se lavó con hidrógeno fosfato dipotásico acuoso enfriado con hielo (K_2HPO_4; 6 %, 100 mL) y salmuera (20 %, 2x100 mL). La capa orgánica se separó y se trató con ácido hexanoico (10,33 mL, 82,61 mmol), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU; 33,66 g, 88,52 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP; 10,81 g, 147,52 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó hasta 25 ºC y se agitó durante 1 hora. La solución se lavó con agua (2x100 mL), salmuera (100 mL) y se concentró *al vacío* para producir un residuo bruto. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/acetona 1:1) dio el compuesto 2-1a (34,95 g, 71,5 %) como un sólido blanco.

[0348] Una mezcla del compuesto 2-1a (34,95 g, 42,19 mmol) y TEA (9,28 mL, 126,58 mmol) en 80 mL de tetrahidrofurano (THF) se trató con trihidrofluoruro de trietilamina (20,61 mL, 126,58 mmol) gota a gota a 10 °C. La mezcla se calentó hasta 25 ºC y se agitó durante 2 horas. La reacción se concentró, se disolvió en DCM (100 mL) y se lavó con solución sat. de $NaHCO_3$ (5X20 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto bruto 2-2a (24,72 g, 99 %), que se usó directamente para el paso siguiente sin purificación adicional.

[0349] Una solución del compuesto 2-2a (24,72 g, 42,18 mmol) en 50 mL de DCM se trató con

N-metilmorfolina (18,54 mL, 168,67 mmol) y DMTr-Cl (15,69 g, 46,38 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas y se inactivó con sat. $NaHCO_3$ (50 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y se concentró para proporcionar una suspensión bruta. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/acetona 1:1) dio el compuesto 2-3a (30,05 g, 33,8 mmol, 79,9 %) como un sólido blanco.

[0350] Una solución del compuesto 2-3a (25,00 g, 28,17 mmol) en 50 mL de DCM se trató con *N*-metilmorfolina (3,10 ml, 28,17 mmol) y tetrazol (0,67 mL, 14,09 mmol) en atmósfera de nitrógeno. A la solución se le añadió gota a gota bis(diisopropilamino)clorofosfina (9,02 g, 33,80 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 4 horas. La reacción se inactivó con agua (15 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con sat. $NaHCO_3$ (50 mL), se concentraron para dar un sólido bruto que se recristalizó de una mezcla de DCM/MTBE/n-hexano (1:4:40) para dar el compuesto **2**-4a(25,52 g, 83,4 %) como un blanco sólido: RMN ^{1}H(400 MHz, d_6-DMSO) 11,25 (s, 1H), 8,65-8,60 (m, 2 H), 8,09-8,02 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 7H), 6,85-6,79 (m, 4H), 6,23-6,20 (m, 1H), 5,23-5,14 (m, 1H), 4,80-4,69 (m, 3H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,74-3,52 (m, 3H), 3,50-3,20 (m, 6H), 3,14-3,09 (m, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,82-2,80 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,05- 1,96 (m, 2H), 1,50-1,39 (m, 2H), 1,31-1,10 (m, 14H), 1,08-1,05 (m, 2H), 0,85-0,79 (m, 3H); RMN ^{31}P (162 MHz, d_6-DMSO) 149,43, 149,18.

[0351] Los compuestos 2-4b, 2-4c, 2-4d y 2-4e se prepararon utilizando procedimientos similares a los descritos anteriormente para el compuesto 2-4a. Se obtuvo el compuesto 2-4b (25,50 g, 85,4 %) como un sólido blanco: RMN ^{1}H(400 MHz, d_6-DMSO) 11,23 (s, 1H), 8,65-8,60 (m, 2 H), 8,05-8,02 (m, 2H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 7H), 6,89-6,80 (m, 4H), 6,21-6,15 (m, 1H), 5,23-5,17 (m, 1H), 4,80-4,69 (m, 3H), 4,40-4,21 (m, 2H), 3,91- 3,80 (m, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,74-3,52 (m, 3H), 3,50-3,20 (m, 6H), 3,14-3,09 (m, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,83- 2,79 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,31-1,10 (m, 18H), 1,08-1,05 (m, 2H), 0,85-0,78 (m, 3H); RMN ^{31}P (162 MHz, d_6-DMSO) 149,43, 149,19.

[0352] Se obtuvo el compuesto 2-4c (36,60 g, 66,3 %) como un sólido blanquecino: RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) 11,22 (s, 1H), 8,64-8,59 (m, 2H), 8,05-8,00 (m, 2H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 7H), 6,89-6,80 (m, 4H), 6,21-6,15 (m, 1H), 5,25-5,17 (m, 1H), 4,80-4,69 (m, 3H), 4,40-4,21 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,74-3,50 (m, 3H), 3,50-3,20 (m, 6H), 3,14-3,09 (m, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,33-1,12 (m, 38H), 1,08-1,05 (m, 2H), 0,86-0,80 (m, 3H); RMN ^{31}P (162 MHz, d_6-DMSO) 149,42, 149,17.

[0353] Se obtuvo el compuesto 2-4d (26,60 g, 72,9 %) como un sólido blanquecino: RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) 11,22 (s, 1H), 8,64-8,59 (m, 2H), 8,05-8,00 (m, 2H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 7H), 6,89-6,80 (m, 4H), 6,21-6,15 (m, 1H), 5,22-5,17 (m, 1H), 4,80-4,69 (m, 3H), 4,40-4,21 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,74-3,52 (m, 3H), 3,50-3,20 (m, 6H), 3,14-3,09 (m, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,35-1,08 (m, 38H), 1,08-1,05 (m, 2H), 0,85-0,79 (m, 3H); RMN ^{31}P (162 MHz, d_6-DMSO) 149,47, 149,22.

[0354] Se obtuvo el compuesto 2-4e (38,10 g, 54,0 %) como un sólido blanco: RMN ^{1}H (400 MHz, d_6-DMSO) 11,21 (s, 1H), 8,64-8,59 (m, 2H), 8,05-8,00 (m, 2H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 7H), 6,89- 6,80 (m, 4H), 6,21-6,15 (m, 1H), 5,23-5,17 (m, 1H), 4,80-4,69 (m, 3H), 4,40-4,21 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,73 (s, 6H), 3,74-3,52 (m, 3H), 3,47-3,22 (m, 6H), 3,14-3,09 (m, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,35-1,06 (m, 46H), 1,08-1,06 (m, 2H), 0,85- 0,77 (m, 3H); RMN ^{31}P (162 MHz, d_6-DMSO) 149,41, 149,15.

[0355] Los oligonucleótidos de extremos romos conjugados con lípidos descritos en el presente documento se sintetizaron usando un procedimiento estándar conocido en la bibliografía para la síntesis de oligos en un sintetizador que usa química de amidita.

Estudio de NHP

[0356] Se administraron 45 mg de MAPT-2357 (DCR 211) conjugado con GalNAc o 37,5 mg conjugado con lípido por vía intratecal mediante infusión lumbar en L1 a NHP (n=4) (*ver* Tabla 9). Se utilizó líquido cefalorraquídeo artificial (LCRa) como control.

Tabla 9: Oligonucleótidos de ARNi de *MAPT* conjugados para el estudio de NHP.

Oligo de ARNi	**Nombre Alterno**	**Conjugado**	**SEQ ID NO (Sentido)**	**SEQ ID NO (Antisentido)**	**SEQ ID NO (Sentido)**	**SEQ ID NO (Antisentido)**
			Sin modificar		**Modificada**	
MAPT-2357	DCR 211	C_{16}	1681	815	1682	885
MAPT-2357	DCR 211	GalNAc	780	815	850	885

[0357] 28 días después de la administración, se recogió tejido del SNC para determinar la concentración del oligonucleótido y el nivel de expresión génica de *MAPT*. La EA es una enfermedad neurodegenerativa crónica caracterizada por una disminución progresiva de las capacidades cognitivas como la memoria, el pensamiento, el lenguaje y el aprendizaje; mientras que la PSP es un trastorno cerebral menos común que se caracteriza por el deterioro de las

regiones cerebrales responsables del movimiento, la coordinación y, finalmente, la cognición. En consecuencia, los tejidos del SNC asociados con EA o PSP se analizaron por separado.

[0358] Como se muestra en la FIG. 5A, la expresión génica de *MAPT* se redujo en los tejidos asociados con la EA, incluidos el córtex prefrontal, el córtex motor, el córtex temporal, el córtex parietal y el hipocampo, tanto con MAPT-2357 conjugado con lípidos como con conjugado con GalNAc. La conjugación de lípidos resultó en una mayor reducción de la expresión génica de *MAPT* en comparación con la conjugación de GalNAc. La expresión génica de *MAPT* se determinó como se describe en los Ejemplos anteriores. La FIG. 5B muestra una mayor concentración de MAPT-2357 conjugado con lípidos en los mismos tejidos en comparación con MAPT-2357 conjugado con GalNAc. Estos resultados indican que los oligonucleótidos dirigidos a *MAPT* conjugados con lípidos tienen una potencia mejorada incluso a una dosis reducida en comparación con los oligonucleótidos dirigidos a *MAPT* conjugados con GalNAc en tejidos asociados con la EA.

[0359] Como se muestra en la FIG. 6A, la expresión génica de *MAPT* se redujo en los tejidos asociados con la PSP, incluidos el núcleo caudado, el tálamo, el tegmento del mesencéfalo, la sustancia negra, la protuberancia, la sustancia blanca del cerebelo, el núcleo dentado del cerebelo, el bulbo raquídeo, la médula espinal cervical, la médula espinal torácica y la médula espinal lumbar con MAPT-2357 conjugado con lípidos y conjugado con GalNAc. La conjugación de lípidos resultó en una mayor reducción de la expresión génica de *MAPT* en comparación con la conjugación de GalNAc. La expresión génica de *MAPT* se determinó como se describe en los Ejemplos anteriores. La FIG. 6B muestra una mayor concentración de MAPT-2357 conjugado con lípidos en los mismos tejidos en comparación con MAPT-2357 conjugado con GalNAc. Estos resultados indican que los oligonucleótidos dirigidos a *MAPT* conjugados con lípidos tienen una potencia mejorada incluso a una dosis reducida en comparación con los oligonucleótidos dirigidos a *MAPT* conjugados con GalNAc en tejidos asociados con la PSP.

LISTADO DE SECUENCIAS

[0360] Las siguientes secuencias nucleicas y/o de aminoácidos se mencionan en la descripción y se proporcionan a continuación para referencia.

Construcción		Especies y ubicación	Secuencia	SEQ ID NO
MAPT-2141	cadena de sentido de	2141-2218-966 (Hs-Mf-	GAGAACCUGAAGCACCAGCAGGGAG	1

	25mer	Mm)		
MAPT-2142	cadena de sentido de 25mer	2142-2219-967 (Hs-Mf-Mm)	AGAACCUGAAGCACCAGCCAGGAGG	2
MAPT-2303	cadena de sentido de 25mer	2303-2380-1128 (Hs-Mf-Mm)	GUGACCUCCAAGUGUGGCUAAUUAG	3
MAPT-2347	cadena de sentido de 25mer	2347-2424-1172 (Hs-Mf-Mm)	AGGAGGUGGCCAGGUGGAAAUAAAA	4
MAPT-2349	cadena de sentido de 25mer	2349-2426-1174 (Hs-Mf-Mm)	GAGGUGGCCAGGUGGAAGUAAAATC	5
MAPT-2350	cadena de sentido de 25mer	2350-2427-1175 (Hs-Mf-Mm)	AGGUGGCCAGGUGGAAGUAAAAUCT	6
MAPT-2351	cadena de sentido de 25mer	2351-2428-1176 (Hs-Mf-Mm)	GGUGGCCAGGUGGAAGUAAAAUCTG	7
MAPT-2352	cadena de sentido de 25mer	2352-2429-1177 (Hs-Mf-Mm)	GUGGCCAGGUGGAAGUAAAAUCUGA	8
MAPT-2353	cadena de sentido de 25mer	2353-2430-1178 (Hs-Mf-Mm)	UGGCCAGGUGGAAGUAAAAACUGAG	9
MAPT-2354	cadena de sentido de 25mer	2354-2431-1179 (Hs-Mf-Mm)	GGCCAGGUGGAAGUAAAAUAUGAGA	10
MAPT-2355	cadena de sentido de 25mer	2355-2432-1180 (Hs-Mf-Mm)	GCCAGGUGGAAGUAAAAUCAGAGAA	11
MAPT-2459	cadena de sentido de	2459-2536-1284 (Hs-Mf-	AAGAUUGAAACCCACAAGCAGACCT	12

	25mer	Mm)		
MAPT-2460	cadena de sentido de 25mer	2460-2537-1285 (Hs-Mf-Mm)	AGAUUGAAACCCACAAGCUAACCTT	13
MAPT-2461	cadena de sentido de 25mer	2461-2538-1286 (Hs-Mf-Mm)	GAUUGAAACCCACAAGCUGACCUTC	14
MAPT-2462	cadena de sentido de 25mer	2462-2539-1287 (Hs-Mf-Mm)	AUUGAAACCCACAAGCUGAACUUCC	15
MAPT-2463	cadena de sentido de 25mer	2463-2540-1288 (Hs-Mf-Mm)	UUGAAACCCACAAGCUGACAUUCCG	16
MAPT-2464	cadena de sentido de 25mer	2464-2541-1289 (Hs-Mf-Mm)	UGAAACCCACAAGCUGACCAUCCGC	17
MAPT-2465	cadena de sentido de 25mer	2465-2542-1290 (Hs-Mf-Mm)	GAAACCCACAAGCUGACCUACCGCG	18
MAPT-2466	cadena de sentido de 25mer	2466-2543-1291 (Hs-Mf-Mm)	AAACCCACAAGCUGACCUUACGCGA	19
MAPT-2467	cadena de sentido de 25mer	2467-2544-1292 (Hs-Mf-Mm)	AACCCACAAGCUGACCUUCAGCGAG	20
MAPT-2495	cadena de sentido de 25mer	2495-2572-1320 (Hs-Mf-Mm)	GCCAAAGCCAAGACAGACCACGGGG	21
MAPT-2496	cadena de sentido de 25mer	2496-2573-1321 (Hs-Mf-Mm)	CCAAAGCCAAGACAGACCAAGGGGC	22
MAPT-3686	cadena de sentido de	3686-3758-2505 (Hs-Mf-	UCUUUGUAAGGACUUGUGCAUCUTG	23

	25mer	Mm)		
MAPT-3687	cadena de sentido de 25mer	3687-3759-2506 (Hs-Mf-Mm)	CUUUGUAAGGACUUGUGCCACUUGG	24
MAPT-3688	cadena de sentido de 25mer	3688-3760-2507 (Hs-Mf-Mm)	UUUGUAAGGACUUGUGCCUAUUGGG	25
MAPT-3691	cadena de sentido de 25mer	3691-3763-2510 (Hs-Mf-Mm)	GUAAGGACUUGUGCCUCUUAGGAGA	26
MAPT-3692	cadena de sentido de 25mer	3692-3764-2511 (Hs-Mf-Mm)	UAAGGACUUGUGCCUCUUGAGAGAC	27
MAPT-3693	cadena de sentido de 25mer	3693-3765-2512 (Hs-Mf-Mm)	AAGGACUUGUGCCUCUUGGAAGACG	28
MAPT-4534	cadena de sentido de 25mer	4534-4605-3332 (Hs-Mf-Mm)	GUUGUAGUUGGAUUUGUCUAUUUAT	29
MAPT-4535	cadena de sentido de 25mer	4535-4606-3333 (Hs-Mf-Mm)	UUGUAGUUGGAUUUGUCUGAUUATG	30
MAPT-4536	cadena de sentido de 25mer	4536-4607-3334 (Hs-Mf-Mm)	UGUAGUUGGAUUUGUCUGUAUAUGC	31
MAPT-4537	cadena de sentido de 25mer	4537-4608-3335 (Hs-Mf-Mm)	GUAGUUGGAUUUGUCUGUUAAUGCT	32
MAPT-4538	cadena de sentido de 25mer	4538-4609-3336 (Hs-Mf-Mm)	UAGUUGGAUUUGUCUGUUUAUGCTT	33
MAPT-4566	cadena de sentido de	4566-4637-3362 (Hs-Mf-	UUCACCAGAGUGACUAUGAAAGUGA	34

	25mer	Mm)		
MAPT-4567	cadena de sentido de 25mer	4567-4638-3363 (Hs-Mf-Mm)	UCACCAGAGUGACUAUGAUAGUGAA	35
MAPT-4568	cadena de sentido de 25mer	4568-4639-3364 (Hs-Mf-Mm)	CACCAGAGUGACUAUGAUAAUGAAA	36
MAPT-4569	cadena de sentido de 25mer	4569-4640-3365 (Hs-Mf-Mm)	ACCAGAGUGACUAUGAUAGAGAAAA	37
MAPT-4570	cadena de sentido de 25mer	4570-4641-3366 (Hs-Mf-Mm)	CCAGAGUGACUAUGAUAGUAAAAAG	38
MAPT-4571	cadena de sentido de 25mer	4571-4642-3367 (Hs-Mf-Mm)	CAGAGUGACUAUGAUAGUGAAAAGA	39
MAPT-4572	cadena de sentido de 25mer	4572-4643-3368 (Hs-Mf-Mm)	AGAGUGACUAUGAUAGUGAAAAGAA	40
MAPT-4573	cadena de sentido de 25mer	4573-4644-3369 (Hs-Mf-Mm)	GAGUGACUAUGAUAGUGAAAAGAAA	41
MAPT-4574	cadena de sentido de 25mer	4574-4645-3370 (Hs-Mf-Mm)	AGUGACUAUGAUAGUGAAAAGAAAA	42
MAPT-4575	cadena de sentido de 25mer	4575-4646-3371 (Hs-Mf-Mm)	GUGACUAUGAUAGUGAAAAAAAAAA	43
MAPT-4576	cadena de sentido de 25mer	4576-4647-3372 (Hs-Mf-Mm)	UGACUAUGAUAGUGAAAAGAAAAAA	44
MAPT-4577	cadena de sentido de	4577-4648-3373 (Hs-Mf-	GACUAUGAUAGUGAAAAGAAAAAA	45

	25mer	Mm)		
MAPT-4578	cadena de sentido de 25mer	4578-4649-3374 (Hs-Mf-Mm)	ACUAUGAUAGUGAAAAGAAAAAAAA	46
MAPT-4579	cadena de sentido de 25mer	4579-4650-3375 (Hs-Mf-Mm)	CUAUGAUAGUGAAAAGAAAAAAAAA	47
MAPT-4580	cadena de sentido de 25mer	4580-4651-3376 (Hs-Mf-Mm)	UAUGAUAGUGAAAAGAAAAAAAAAA	48
MAPT-4605	cadena de sentido de 25mer	4605-4677-3439 (Hs-Mf-Mm)	AAAAAAAAGGACGCAUGUAACUUGA	49
MAPT-4606	cadena de sentido de 25mer	4606-4678-3440 (Hs-Mf-Mm)	AAAAAAAGGACGCAUGUAUAUUGAA	50
MAPT-4607	cadena de sentido de 25mer	4607-4679-3441 (Hs-Mf-Mm)	AAAAAAGGACGCAUGUAUCAUGAAA	51
MAPT-4608	cadena de sentido de 25mer	4608-4680-3442 (Hs-Mf-Mm)	AAAAAGGACGCAUGUAUCUAGAAAT	52
MAPT-4609	cadena de sentido de 25mer	4609-4681-3443 (Hs-Mf-Mm)	AAAAGGACGCAUGUAUCUUAAAATG	53
MAPT-4610	cadena de sentido de 25mer	4610-4682-3444 (Hs-Mf-Mm)	AAAGGACGCAUGUAUCUUGAAAUGC	54
MAPT-4611	cadena de sentido de 25mer	4611-4683-3445 (Hs-Mf-Mm)	AAGGACGCAUGUAUCUUGAAAUGCT	55
MAPT-4612	cadena de sentido de	4612-4684-3446 (Hs-Mf-	AGGACGCAUGUAUCUUGAAAUGCTT	56

	25mer	Mm)		
MAPT-4613	cadena de sentido de 25mer	4613-4685-3447 (Hs-Mf-Mm)	GGACGCAUGUAUCUUGAAAAGCUTG	57
MAPT-4614	cadena de sentido de 25mer	4614-4686-3448 (Hs-Mf-Mm)	GACGCAUGUAUCUUGAAAUACUUGT	58
MAPT-5969	cadena de sentido de 25mer	5969-6024-4540 (Hs-Mf-Mm)	UCACUUUAUCAAUAGUUCCAUUUAA	59
MAPT-5970	cadena de sentido de 25mer	5970-6025-4541 (Hs-Mf-Mm)	CACUUUAUCAAUAGUUCCAAUUAAA	60
MAPT-5971	cadena de sentido de 25mer	5971-6026-4542 (Hs-Mf-Mm)	ACUUUAUCAAUAGUUCCAUAUAAAT	61
MAPT-5972	cadena de sentido de 25mer	5972-6027-4543 (Hs-Mf-Mm)	CUUUAUCAAUAGUUCCAUUAAAATT	62
MAPT-5973	cadena de sentido de 25mer	5973-6028-4544 (Hs-Mf-Mm)	UUUAUCAAUAGUUCCAUUUAAAUTG	63
MAPT-5974	cadena de sentido de 25mer	5974-6029-4545 (Hs-Mf-Mm)	UUAUCAAUAGUUCCAUUUAAAUUGA	64
MAPT-5975	cadena de sentido de 25mer	5975-6030-4546 (Hs-Mf-Mm)	UAUCAAUAGUUCCAUUUAAAUUGAC	65
MAPT-5976	cadena de sentido de 25mer	5976-6031-4547 (Hs-Mf-Mm)	AUCAAUAGUUCCAUUUAAAAUGACT	66
MAPT-5977	cadena de sentido de	5977-6032-4548 (Hs-Mf-	UCAAUAGUUCCAUUUAAAUAGACTT	67

	25mer	Mm)		
MAPT-5978	cadena de sentido de 25mer	5978-6033-4549 (Hs-Mf-Mm)	CAAUAGUUCCAUUUAAAUUAACUTC	68
MAPT-5979	cadena de sentido de 25mer	5979-6034-4550 (Hs-Mf-Mm)	AAUAGUUCCAUUUAAAUUGACUUCA	69
MAPT-5980	cadena de sentido de 25mer	5980-6035-4551 (Hs-Mf-Mm)	AUAGUUCCAUUUAAAUUGAAUUCAG	70
MAPT-5981	cadena de sentido de 25mer	5981-6036-4552 (Hs-Mf-Mm)	UAGUUCCAUUUAAAUUGACAUCAGT	71
MAPT-5982	cadena de sentido de 25mer	5982-6037-4553 (Hs-Mf-Mm)	AGUUCCAUUUAAAUUGACUACAGTG	72
MAPT-5983	cadena de sentido de 25mer	5983-6038-4554 (Hs-Mf-Mm)	GUUCCAUUUAAAUUGACUUAAGUGG	73
MAPT-5984	cadena de sentido de 25mer	5984-6039-4555 (Hs-Mf-Mm)	UUCCAUUUAAAUUGACUUCAGUGGT	74
MAPT-5985	cadena de sentido de 25mer	5985-6040-4556 (Hs-Mf-Mm)	UCCAUUUAAAUUGACUUCAAUGGTG	75
MAPT-6662	cadena de sentido de 25mer	6662-6723-5230 (Hs-Mf-Mm)	CUUGCAAGUCCCAUGAUUUAUUCGG	76
MAPT-6663	cadena de sentido de 25mer	6663-6724-5231 (Hs-Mf-Mm)	UUGCAAGUCCCAUGAUUUCAUCGGT	77
MAPT-6664	cadena de sentido de	6664-6725-5232 (Hs-Mf-	UGCAAGUCCCAUGAUUUCUACGGTA	78

	25mer	Mm)		
MAPT-6665	cadena de sentido de 25mer	6665-6726-5233 (Hs-Mf-Mm)	GCAAGUCCCAUGAUUUCUUAGGUAA	79
MAPT-6800	cadena de sentido de 25mer	6800-6861-5365 (Hs-Mf-Mm)	GUAAAAGUGAAUUUGGAAAAAAAGT	80
MAPT-6801	cadena de sentido de 25mer	6801-6862-5366 (Hs-Mf-Mm)	UAAAAGUGAAUUUGGAAAUAAAGTT	81
MAPT-6802	cadena de sentido de 25mer	6802-6863-5367 (Hs-Mf-Mm)	AAAAGUGAAUUUGGAAAUAAAGUTA	82
MAPT-6803	cadena de sentido de 25mer	6803-6864-5368 (Hs-Mf-Mm)	AAAGUGAAUUUGGAAAUAAAGUUAT	83
MAPT-6804	cadena de sentido de 25mer	6804-6865-5369 (Hs-Mf-Mm)	AAGUGAAUUUGGAAAUAAAAUUATT	84
MAPT-6805	cadena de sentido de 25mer	6805-6866-5370 (Hs-Mf-Mm)	AGUGAAUUUGGAAAUAAAGAUAUTA	85
MAPT-6806	cadena de sentido de 25mer	6806-6867-5371 (Hs-Mf-Mm)	GUGAAUUUGGAAAUAAAGUAAUUAC	86
MAPT-6807	cadena de sentido de 25mer	6807-6868-5372 (Hs-Mf-Mm)	UGAAUUUGGAAAUAAAGUUAUUACT	87
MAPT-6808	cadena de sentido de 25mer	6808-6869-5373 (Hs-Mf-Mm)	GAAUUUGGAAAUAAAGUUAAUACTC	88
MAPT-6809	cadena de sentido de	6809-6870-5374 (Hs-Mf-	AAUUUGGAAAUAAAGUUAUAACUCT	89

	25mer	Mm)		
MAPT-6810	cadena de sentido de 25mer	6810-6871-5375 (Hs-Mf-Mm)	AUUUGGAAAUAAAGUUAUUACUCTG	90
MAPT-6811	cadena de sentido de 25mer	6811-6872-5376 (Hs-Mf-Mm)	UUUGGAAAUAAAGUUAUUAAUCUGA	91
MAPT-6812	cadena de sentido de 25mer	6812-6873-5377 (Hs-Mf-Mm)	UUGGAAAUAAAGUUAUUACACUGAT	92
MAPT-6813	cadena de sentido de 25mer	6813-6874-5378 (Hs-Mf-Mm)	UGGAAAUAAAGUUAUUACUAUGATT	93
MAPT-6814	cadena de sentido de 25mer	6814-6875-5379 (Hs-Mf-Mm)	GGAAAUAAAGUUAUUACUCAGAUTA	94
MAPT-6815	cadena de sentido de 25mer	6815-6876-5380 (Hs-Mf-Mm)	GAAAUAAAGUUAUUACUCUAAUUAA	95
MAPT-6816	cadena de sentido de 25mer	6816-6877-5381 (Hs-Mf-Mm)	AAAUAAAGUUAUUACUCUGAUUAAA	96
MAPT-363	cadena de sentido de 25mer	363 (Hs)	AGGAGUUCGAAGUGAUGGAAGAUCA	97
MAPT-364	cadena de sentido de 25mer	364 (Hs)	GGAGUUCGAAGUGAUGGAAAAUCAC	98
MAPT-365	cadena de sentido de 25mer	365 (Hs)	GAGUUCGAAGUGAUGGAAGAUCACG	99
MAPT-367	cadena de sentido de	367 (Hs)	GUUCGAAGUGAUGGAAGAUAACGCT	100

	25mer			
MAPT-369	cadena de sentido de 25mer	369 (Hs)	UCGAAGUGAUGGAAGAUCAAGCUGG	101
MAPT-374	cadena de sentido de 25mer	374-226 (Hs-Mf)	GUGAUGGAAGAUCACGCUGAGACGT	102
MAPT-395	cadena de sentido de 25mer	395-247 (Hs-Mf)	ACGUACGGGUUGGGGGACAAGAAAG	103
MAPT-400	cadena de sentido de 25mer	400-252 (Hs-Mf)	CGGGUUGGGGGACAGGAAAAAUCAG	104
MAPT-443	cadena de sentido de 25mer	443-295 (Hs-Mf)	CAAGACCAAGAGGGUGACAAGGACG	105
MAPT-688	cadena de sentido de 25mer	688-453 (Hs-Mf)	GGAAGACGAAGCUGCUGGUAACGTG	106
MAPT-689	cadena de sentido de 25mer	689-454 (Hs-Mf)	GAAGACGAAGCUGCUGGUCACGUGA	107
MAPT-690	cadena de sentido de 25mer	690-455 (Hs-Mf)	AAGACGAAGCUGCUGGUCAAGUGAC	108
MAPT-693	cadena de sentido de 25mer	693-458 (Hs-Mf)	ACGAAGCUGCUGGUCACGUAACCCA	109
MAPT-695	cadena de sentido de 25mer	695-460 (Hs-Mf)	GAAGCUGCUGGUCACGUGAACCAAG	110
MAPT-696	cadena de sentido de	696-461 (Hs-Mf)	AAGCUGCUGGUCACGUGACACAAGA	111

	25mer			
MAPT-1475	cadena de sentido de 25mer	1475-1552 (Hs-Mf)	CGCAUGGUCAGUAAAAGCAAAGACG	112
MAPT-1476	cadena de sentido de 25mer	1476-1553 (Hs-Mf)	GCAUGGUCAGUAAAAGCAAAGACGG	113
MAPT-1479	cadena de sentido de 25mer	1479-1556 (Hs-Mf)	UGGUCAGUAAAAGCAAAGAAGGGAC	114
MAPT-1480	cadena de sentido de 25mer	1480-1557 (Hs-Mf)	GGUCAGUAAAAGCAAAGACAGGACT	115
MAPT-1481	cadena de sentido de 25mer	1481-1558 (Hs-Mf)	GUCAGUAAAAGCAAAGACGAGACTG	116
MAPT-1484	cadena de sentido de 25mer	1484-1561 (Hs-Mf)	AGUAAAAGCAAAGACGGGAAUGGAA	117
MAPT-1485	cadena de sentido de 25mer	1485-1562 (Hs-Mf)	GUAAAAGCAAAGACGGGACAGGAAG	118
MAPT-1492	cadena de sentido de 25mer	1492-1569 (Hs-Mf)	CAAAGACGGGACUGGAAGCAAUGAC	119
MAPT-1494	cadena de sentido de 25mer	1494-1571 (Hs-Mf)	AAGACGGGACUGGAAGCGAAGACAA	120
MAPT-1495	cadena de sentido de 25mer	1495-1572 (Hs-Mf)	AGACGGGACUGGAAGCGAUAACAAA	121
MAPT-1498	cadena de sentido de	1498-1575 (Hs-Mf)	CGGGACUGGAAGCGAUGACAAAAAA	122

	25mer			
MAPT-1499	cadena de sentido de 25mer	1499-1576 (Hs-Mf)	GGGACUGGAAGCGAUGACAAAAAAG	123
MAPT-1500	cadena de sentido de 25mer	1500-1577 (Hs-Mf)	GGACUGGAAGCGAUGACAAAAAAGC	124
MAPT-1502	cadena de sentido de 25mer	1502-1579 (Hs-Mf)	ACUGGAAGCGAUGACAAAAAAGCCA	125
MAPT-1503	cadena de sentido de 25mer	1503-1580 (Hs-Mf)	CUGGAAGCGAUGACAAAAAAGCCAA	126
MAPT-1504	cadena de sentido de 25mer	1504-1581 (Hs-Mf)	UGGAAGCGAUGACAAAAAAACCAAG	127
MAPT-1505	cadena de sentido de 25mer	1505-1582 (Hs-Mf)	GGAAGCGAUGACAAAAAAGACAAGA	128
MAPT-1506	cadena de sentido de 25mer	1506-1583 (Hs-Mf)	GAAGCGAUGACAAAAAAGCAAAGAC	129
MAPT-1507	cadena de sentido de 25mer	1507-1584 (Hs-Mf)	AAGCGAUGACAAAAAAGCCAAGACA	130
MAPT-1508	cadena de sentido de 25mer	1508-1585 (Hs-Mf)	AGCGAUGACAAAAAAGCCAAGACAT	131
MAPT-1509	cadena de sentido de 25mer	1509-1586 (Hs-Mf)	GCGAUGACAAAAAAGCCAAAACATC	132
MAPT-1733	cadena de sentido de	1733 (Hs)	GAUGGUAAAACGAAGAUCGACACAC	133

	25mer			
MAPT-1796	cadena de sentido de 25mer	1796-1873 (Hs-Mf)	AACGCCACCAGGAUUCCAGAAAAAA	134
MAPT-1835	cadena de sentido de 25mer	1835-1912 (Hs-Mf)	AAGACACCACCCAGCUCUGAGACTA	135
MAPT-1912	cadena de sentido de 25mer	1912-1989 (Hs-Mf)	ACCUCCAAAAUCAGGGGAUAGCAGC	136
MAPT-2094	cadena de sentido de 25mer	2094-2171 (Hs-Mf)	UGCCCAUGCCAGACCUGAAAAAUGT	137
MAPT-2096	cadena de sentido de 25mer	2096-2173 (Hs-Mf)	CCCAUGCCAGACCUGAAGAAUGUCA	138
MAPT-2097	cadena de sentido de 25mer	2097-2174 (Hs-Mf)	CCAUGCCAGACCUGAAGAAAGUCAA	139
MAPT-2098	cadena de sentido de 25mer	2098 (Hs)	CAUGCCAGACCUGAAGAAUAUCAAG	140
MAPT-2105	cadena de sentido de 25mer	2105 (Hs)	GACCUGAAGAAUGUCAAGUACAAGA	141
MAPT-2106	cadena de sentido de 25mer	2106 (Hs)	ACCUGAAGAAUGUCAAGUCAAAGAT	142
MAPT-2107	cadena de sentido de 25mer	2107 (Hs)	CCUGAAGAAUGUCAAGUCCAAGATC	143
MAPT-2108	cadena de sentido de	2108 (Hs)	CUGAAGAAUGUCAAGUCCAAGAUCG	144

	25mer			
MAPT-2109	cadena de sentido de 25mer	2109 (Hs)	UGAAGAAUGUCAAGUCCAAAAUCGG	145
MAPT-2117	cadena de sentido de 25mer	2117-2194 (Hs-Mf)	GUCAAGUCCAAGAUCGGCUACACTG	146
MAPT-2136	cadena de sentido de 25mer	2136 (Hs)	CCACUGAGAACCUGAAGCAACAGCC	147
MAPT-2137	cadena de sentido de 25mer	2137 (Hs)	CACUGAGAACCUGAAGCACAAGCCG	148
MAPT-2269	cadena de sentido de 25mer	2269-2346 (Hs-Mf)	GCAAAUAGUCUACAAACCAAUUGAC	149
MAPT-2270	cadena de sentido de 25mer	2270-2347 (Hs-Mf)	CAAAUAGUCUACAAACCAGAUGACC	150
MAPT-2271	cadena de sentido de 25mer	2271-2348 (Hs-Mf)	AAAUAGUCUACAAACCAGUAGACCT	151
MAPT-2272	cadena de sentido de 25mer	2272-2349 (Hs-Mf)	AAUAGUCUACAAACCAGUUAACCTG	152
MAPT-2273	cadena de sentido de 25mer	2273-2350 (Hs-Mf)	AUAGUCUACAAACCAGUUGACCUGA	153
MAPT-2274	cadena de sentido de 25mer	2274-2351 (Hs-Mf)	UAGUCUACAAACCAGUUGAACUGAG	154
MAPT-2275	cadena de sentido de	2275-2352 (Hs-Mf)	AGUCUACAAACCAGUUGACAUGAGC	155

	25mer			
MAPT-2276	cadena de sentido de 25mer	2276-2353 (Hs-Mf)	GUCUACAAACCAGUUGACCAGAGCA	156
MAPT-2277	cadena de sentido de 25mer	2277-2354 (Hs-Mf)	UCUACAAACCAGUUGACCUAAGCAA	157
MAPT-2278	cadena de sentido de 25mer	2278-2355 (Hs-Mf)	CUACAAACCAGUUGACCUGAGCAAG	158
MAPT-2279	cadena de sentido de 25mer	2279-2356 (Hs-Mf)	UACAAACCAGUUGACCUGAACAAGG	159
MAPT-2280	cadena de sentido de 25mer	2280-2357 (Hs-Mf)	ACAAACCAGUUGACCUGAGAAAGGT	160
MAPT-2281	cadena de sentido de 25mer	2281-2358 (Hs-Mf)	CAAACCAGUUGACCUGAGCAAGGTG	161
MAPT-2282	cadena de sentido de 25mer	2282-2359 (Hs-Mf)	AAACCAGUUGACCUGAGCAAGGUGA	162
MAPT-2283	cadena de sentido de 25mer	2283-2360 (Hs-Mf)	AACCAGUUGACCUGAGCAAAGUGAC	163
MAPT-2284	cadena de sentido de 25mer	2284-2361 (Hs-Mf)	ACCAGUUGACCUGAGCAAGAUGACC	164
MAPT-2286	cadena de sentido de 25mer	2286-2363 (Hs-Mf)	CAGUUGACCUGAGCAAGGUAACCTC	165
MAPT-2288	cadena de sentido de	2288-2365 (Hs-Mf)	GUUGACCUGAGCAAGGUGAACUCCA	166

	25mer			
MAPT-2289	cadena de sentido de 25mer	2289-2366 (Hs-Mf)	UUGACCUGAGCAAGGUGACAUCCAA	167
MAPT-2291	cadena de sentido de 25mer	2291-2368 (Hs-Mf)	GACCUGAGCAAGGUGACCUACAAGT	168
MAPT-2294	cadena de sentido de 25mer	2294-2371 (Hs-Mf)	CUGAGCAAGGUGACCUCCAAGUGTG	169
MAPT-2299	cadena de sentido de 25mer	2299-2376 (Hs-Mf)	CAAGGUGACCUCCAAGUGUAGCUCA	170
MAPT-2300	cadena de sentido de 25mer	2300-2377 (Hs-Mf)	AAGGUGACCUCCAAGUGUGACUCAT	171
MAPT-2301	cadena de sentido de 25mer	2301-2378 (Hs-Mf)	AGGUGACCUCCAAGUGUGGAUCATT	172
MAPT-2308	cadena de sentido de 25mer	2308-2385 (Hs-Mf)	CUCCAAGUGUGGCUCAUUAAGCAAC	173
MAPT-2316	cadena de sentido de 25mer	2316-2393 (Hs-Mf)	GUGGCUCAUUAGGCAACAUACAUCA	174
MAPT-2317	cadena de sentido de 25mer	2317-2394 (Hs-Mf)	UGGCUCAUUAGGCAACAUCAAUCAT	175
MAPT-2319	cadena de sentido de 25mer	2319-2396 (Hs-Mf)	GCUCAUUAGGCAACAUCCAACAUAA	176
MAPT-2320	cadena de sentido de	2320-2397 (Hs-Mf)	CUCAUUAGGCAACAUCCAUAAUAAA	177

	25mer			
MAPT-2322	cadena de sentido de 25mer	2322-2399 (Hs-Mf)	CAUUAGGCAACAUCCAUCAAAAACC	178
MAPT-2323	cadena de sentido de 25mer	2323-2400 (Hs-Mf)	AUUAGGCAACAUCCAUCAUAAACCA	179
MAPT-2324	cadena de sentido de 25mer	2324-2401 (Hs-Mf)	UUAGGCAACAUCCAUCAUAAACCAG	180
MAPT-2326	cadena de sentido de 25mer	2326-2403 (Hs-Mf)	AGGCAACAUCCAUCAUAAAACAGGA	181
MAPT-2330	cadena de sentido de 25mer	2330-2407 (Hs-Mf)	AACAUCCAUCAUAAACCAGAAGGTG	182
MAPT-2356	cadena de sentido de 25mer	2356-2433 (Hs-Mf)	CCAGGUGGAAGUAAAAUCUAAGAAG	183
MAPT-2357	cadena de sentido de 25mer	2357-2434 (Hs-Mf)	CAGGUGGAAGUAAAAUCUGAGAAGC	184
MAPT-2358	cadena de sentido de 25mer	2358-2435 (Hs-Mf)	AGGUGGAAGUAAAAUCUGAAAAGCT	185
MAPT-2359	cadena de sentido de 25mer	2359-2436 (Hs-Mf)	GGUGGAAGUAAAAUCUGAGAAGCTT	186
MAPT-2360	cadena de sentido de 25mer	2360-2437 (Hs-Mf)	GUGGAAGUAAAAUCUGAGAAGCUTG	187
MAPT-2361	cadena de sentido de	2361-2438 (Hs-Mf)	UGGAAGUAAAAUCUGAGAAACUUGA	188

	25mer			
MAPT-2362	cadena de sentido de 25mer	2362-2439 (Hs-Mf)	GGAAGUAAAAUCUGAGAAGAUUGAC	189
MAPT-2363	cadena de sentido de 25mer	2363-2440 (Hs-Mf)	GAAGUAAAAUCUGAGAAGCAUGACT	190
MAPT-2364	cadena de sentido de 25mer	2364-2441 (Hs-Mf)	AAGUAAAAUCUGAGAAGCUAGACTT	191
MAPT-2365	cadena de sentido de 25mer	2365 (Hs)	AGUAAAAUCUGAGAAGCUUAACUTC	192
MAPT-2372	cadena de sentido de 25mer	2372 (Hs)	UCUGAGAAGCUUGACUUCAAGGACA	193
MAPT-2373	cadena de sentido de 25mer	2373 (Hs)	CUGAGAAGCUUGACUUCAAAGACAG	194
MAPT-2374	cadena de sentido de 25mer	2374 (Hs)	UGAGAAGCUUGACUUCAAGAACAGA	195
MAPT-2375	cadena de sentido de 25mer	2375 (Hs)	GAGAAGCUUGACUUCAAGGACAGAG	196
MAPT-2376	cadena de sentido de 25mer	2376 (Hs)	AGAAGCUUGACUUCAAGGAAAGAGT	197
MAPT-2377	cadena de sentido de 25mer	2377 (Hs)	GAAGCUUGACUUCAAGGACAGAGTC	198
MAPT-2378	cadena de sentido de	2378 (Hs)	AAGCUUGACUUCAAGGACAAAGUCC	199

	25mer			
MAPT-2379	cadena de sentido de 25mer	2379 (Hs)	AGCUUGACUUCAAGGACAGAGUCCA	200
MAPT-2380	cadena de sentido de 25mer	2380 (Hs)	GCUUGACUUCAAGGACAGAAUCCAG	201
MAPT-2381	cadena de sentido de 25mer	2381 (Hs)	CUUGACUUCAAGGACAGAGACCAGT	202
MAPT-2382	cadena de sentido de 25mer	2382 (Hs)	UUGACUUCAAGGACAGAGUACAGTC	203
MAPT-2390	cadena de sentido de 25mer	2390 (Hs)	AAGGACAGAGUCCAGUCGAAGAUTG	204
MAPT-2391	cadena de sentido de 25mer	2391 (Hs)	AGGACAGAGUCCAGUCGAAAAUUGG	205
MAPT-2414	cadena de sentido de 25mer	2414-2491 (Hs-Mf)	GGGUCCCUGGACAAUAUCAACCACG	206
MAPT-2448	cadena de sentido de 25mer	2448-2525 (Hs-Mf)	GAGGAAAUAAAAAGAUUGAAACCCA	207
MAPT-2449	cadena de sentido de 25mer	2449-2526 (Hs-Mf)	AGGAAAUAAAAAGAUUGAAACCCAC	208
MAPT-2450	cadena de sentido de 25mer	2450-2527 (Hs-Mf)	GGAAAUAAAAAGAUUGAAAACCACA	209
MAPT-2451	cadena de sentido de	2451-2528 (Hs-Mf)	GAAAUAAAAAGAUUGAAACACACAA	210

	25mer			
MAPT-2452	cadena de sentido de 25mer	2452-2529 (Hs-Mf)	AAAUAAAAAGAUUGAAACCAACAAG	211
MAPT-2453	cadena de sentido de 25mer	2453-2530 (Hs-Mf)	AAUAAAAAGAUUGAAACCCACAAGC	212
MAPT-2454	cadena de sentido de 25mer	2454-2531 (Hs-Mf)	AUAAAAAGAUUGAAACCCAAAAGCT	213
MAPT-2456	cadena de sentido de 25mer	2456-2533 (Hs-Mf)	AAAAAGAUUGAAACCCACAAGCUGA	214
MAPT-2457	cadena de sentido de 25mer	2457-2534 (Hs-Mf)	AAAAGAUUGAAACCCACAAACUGAC	215
MAPT-2567	cadena de sentido de 25mer	2567 (Hs)	CGGCAUCUCAGCAAUGUCUACUCCA	216
MAPT-2598	cadena de sentido de 25mer	2598-2675 (Hs-Mf)	GCAUCGACAUGGUAGACUCACCCCA	217
MAPT-2657	cadena de sentido de 25mer	2657-2734 (Hs-Mf)	CUGGCCAAGCAGGGUUUGUAAUCAG	218
MAPT-2723	cadena de sentido de 25mer	2723-2800 (Hs-Mf)	AGAGUGUGGAAAAAAAAAGAAUAAT	219
MAPT-2724	cadena de sentido de 25mer	2724-2801 (Hs-Mf)	GAGUGUGGAAAAAAAAAGAAUAATG	220
MAPT-2726	cadena de sentido de	2726-2803 (Hs-Mf)	GUGUGGAAAAAAAAAGAAUAAUGAC	221

	25mer			
MAPT-2784	cadena de sentido de 25mer	2784-2860-1 desemparejamiento (Hs-Mf)	GCAGUUCGGUUAAUUGGUUAAUCAC	222
MAPT-2963	cadena de sentido de 25mer	2963-3039 (Hs-Mf)	GGCAAUUCCUUUUGAUUCUAUUUTC	223
MAPT-3110	cadena de sentido de 25mer	3110-3186 (Hs-Mf)	AGCAACAAAGGAUUUGAAAAUUGGT	224
MAPT-3114	cadena de sentido de 25mer	3114-3190 (Hs-Mf)	ACAAAGGAUUUGAAACUUGAUGUGT	225
MAPT-3116	cadena de sentido de 25mer	3116-3192 (Hs-Mf)	AAAGGAUUUGAAACUUGGUAUGUTC	226
MAPT-3118	cadena de sentido de 25mer	3118-3194 (Hs-Mf)	AGGAUUUGAAACUUGGUGUAUUCGT	227
MAPT-3158	cadena de sentido de 25mer	3158-3234 (Hs-Mf)	CGAUGUCAACCUUGUGUGAAUGUGA	228
MAPT-3503	cadena de sentido de 25mer	3503-3576 (Hs-Mf)	AAAGACUGACCUUGAUGUCAUGAGA	229
MAPT-3589	cadena de sentido de 25mer	3589-3661 (Hs-Mf)	CUCCACAGAAACCCUGUUUAAUUGA	230
MAPT-3591	cadena de sentido de 25mer	3591-3663 (Hs-Mf)	CCACAGAAACCCUGUUUUAAUGAGT	231
MAPT-3592	cadena de	3592-3664	CACAGAAACCCUGUUUUAUAGAGTT	232

	sentido de 25mer	(Hs-Mf)		
MAPT-3593	cadena de sentido de 25mer	3593-3665 (Hs-Mf)	ACAGAAACCCUGUUUUAUUAAGUTC	233
MAPT-3594	cadena de sentido de 25mer	3594-3666 (Hs-Mf)	CAGAAACCCUGUUUUAUUGAGUUCT	234
MAPT-3595	cadena de sentido de 25mer	3595-3667 (Hs-Mf)	AGAAACCCUGUUUUAUUGAAUUCTG	235
MAPT-3596	cadena de sentido de 25mer	3596-3668 (Hs-Mf)	GAAACCCUGUUUUAUUGAGAUCUGA	236
MAPT-3597	cadena de sentido de 25mer	3597-3669 (Hs-Mf)	AAACCCUGUUUUAUUGAGUACUGAA	237
MAPT-3598	cadena de sentido de 25mer	3598-3670 (Hs-Mf)	AACCCUGUUUUAUUGAGUUAUGAAG	238
MAPT-3599	cadena de sentido de 25mer	3599-3671 (Hs-Mf)	ACCCUGUUUUAUUGAGUUCAGAAGG	239
MAPT-3600	cadena de sentido de 25mer	3600-3672 (Hs-Mf)	CCCUGUUUUAUUGAGUUCUAAAGGT	240
MAPT-3601	cadena de sentido de 25mer	3601-3673 (Hs-Mf)	CCUGUUUUAUUGAGUUCUGAAGGTT	241
MAPT-3602	cadena de sentido de 25mer	3602-3674 (Hs-Mf)	CUGUUUUAUUGAGUUCUGAAGGUTG	242
MAPT-3603	cadena de	3603-3675	UGUUUUAUUGAGUUCUGAAAGUUGG	243

	sentido de 25mer	(Hs-Mf)		
MAPT-3605	cadena de sentido de 25mer	3605-3677 (Hs-Mf)	UUUUAUUGAGUUCUGAAGGAUGGAA	244
MAPT-3607	cadena de sentido de 25mer	3607-3679 (Hs-Mf)	UUAUUGAGUUCUGAAGGUUAGAACT	245
MAPT-3609	cadena de sentido de 25mer	3609-3681 (Hs-Mf)	AUUGAGUUCUGAAGGUUGGAACUGC	246
MAPT-3610	cadena de sentido de 25mer	3610-3682 (Hs-Mf)	UUGAGUUCUGAAGGUUGGAACUGCT	247
MAPT-3677	cadena de sentido de 25mer	3677-3749 (Hs-Mf)	AACCAGUUCUCUUUGUAAGAACUTG	248
MAPT-3678	cadena de sentido de 25mer	3678-3750 (Hs-Mf)	ACCAGUUCUCUUUGUAAGGACUUGT	249
MAPT-3679	cadena de sentido de 25mer	3679-3751 (Hs-Mf)	CCAGUUCUCUUUGUAAGGAAUUGTG	250
MAPT-3680	cadena de sentido de 25mer	3680-3752 (Hs-Mf)	CAGUUCUCUUUGUAAGGACAUGUGC	251
MAPT-3958	cadena de sentido de 25mer	3958-4030 (Hs-Mf)	CUACUCCAUACUGAGGGUGAAAUTA	252
MAPT-3959	cadena de sentido de 25mer	3959-4031 (Hs-Mf)	UACUCCAUACUGAGGGUGAAAUUAA	253
MAPT-3960	cadena de	3960-4032	ACUCCAUACUGAGGGUGAAAUUAAG	254

	sentido de 25mer	(Hs-Mf)		
MAPT-3961	cadena de sentido de 25mer	3961-4033 (Hs-Mf)	CUCCAUACUGAGGGUGAAAAUAAGG	255
MAPT-3965	cadena de sentido de 25mer	3965-4037 (Hs-Mf)	AUACUGAGGGUGAAAUUAAAGGAAG	256
MAPT-3970	cadena de sentido de 25mer	3970-4042 (Hs-Mf)	GAGGGUGAAAUUAAGGGAAAGCAAA	257
MAPT-4146	cadena de sentido de 25mer	4146-4218 (Hs-Mf)	GGUGUUUCUGCCUUGUUGAAAUGGA	258
MAPT-4474	cadena de sentido de 25mer	4474-4545 (Hs-Mf)	CUGGAGCAGCUGAACAUAUACAUAG	259
MAPT-4475	cadena de sentido de 25mer	4475-4546 (Hs-Mf)	UGGAGCAGCUGAACAUAUAAAUAGA	260
MAPT-4477	cadena de sentido de 25mer	4477-4548 (Hs-Mf)	GAGCAGCUGAACAUAUACAAAGATG	261
MAPT-4478	cadena de sentido de 25mer	4478-4549 (Hs-Mf)	AGCAGCUGAACAUAUACAUAGAUGT	262
MAPT-4479	cadena de sentido de 25mer	4479-4550 (Hs-Mf)	GCAGCUGAACAUAUACAUAAAUGTT	263
MAPT-4480	cadena de sentido de 25mer	4480-4551 (Hs-Mf)	CAGCUGAACAUAUACAUAGAUGUTG	264
MAPT-4481	cadena de	4481-4552	AGCUGAACAUAUACAUAGAAGUUGC	265

	sentido de 25mer	(Hs-Mf)		
MAPT-4482	cadena de sentido de 25mer	4482-4553 (Hs-Mf)	GCUGAACAUAUACAUAGAUAUUGCC	266
MAPT-4485	cadena de sentido de 25mer	4485-4556 (Hs-Mf)	GAACAUAUACAUAGAUGUUACCCTG	267
MAPT-4486	cadena de sentido de 25mer	4486-4557 (Hs-Mf)	AACAUAUACAUAGAUGUUGACCUGC	268
MAPT-4532	cadena de sentido de 25mer	4532 (Hs)	GAGUUGUAGUUGGAUUUGUAUGUTT	269
MAPT-4533	cadena de sentido de 25mer	4533 (Hs)	AGUUGUAGUUGGAUUUGUCAGUUTA	270
MAPT-4539	cadena de sentido de 25mer	4539-4610 (Hs-Mf)	AGUUGGAUUUGUCUGUUUAAGCUTG	271
MAPT-4540	cadena de sentido de 25mer	4540-4611 (Hs-Mf)	GUUGGAUUUGUCUGUUUAUACUUGG	272
MAPT-4541	cadena de sentido de 25mer	4541-4612 (Hs-Mf)	UUGGAUUUGUCUGUUUAUGAUUGGA	273
MAPT-4543	cadena de sentido de 25mer	4543-4614 (Hs-Mf)	GGAUUUGUCUGUUUAUGCUAGGATT	274
MAPT-4544	cadena de sentido de 25mer	4544-4615 (Hs-Mf)	GAUUUGUCUGUUUAUGCUUAGAUTC	275
MAPT-4545	cadena de	4545-4616	AUUUGUCUGUUUAUGCUUGAAUUCA	276

	sentido de 25mer	(Hs-Mf)		
MAPT-4546	cadena de sentido de 25mer	4546-4617 (Hs-Mf)	UUUGUCUGUUUAUGCUUGGAUUCAC	277
MAPT-4547	cadena de sentido de 25mer	4547-4618 (Hs-Mf)	UUGUCUGUUUAUGCUUGGAAUCACC	278
MAPT-4548	cadena de sentido de 25mer	4548-4619 (Hs-Mf)	UGUCUGUUUAUGCUUGGAUACACCA	279
MAPT-4549	cadena de sentido de 25mer	4549-4620 (Hs-Mf)	GUCUGUUUAUGCUUGGAUUAACCAG	280
MAPT-4550	cadena de sentido de 25mer	4550-4621 (Hs-Mf)	UCUGUUUAUGCUUGGAUUCACCAGA	281
MAPT-4551	cadena de sentido de 25mer	4551-4622 (Hs-Mf)	CUGUUUAUGCUUGGAUUCAACAGAG	282
MAPT-4552	cadena de sentido de 25mer	4552-4623 (Hs-Mf)	UGUUUAUGCUUGGAUUCACAAGAGT	283
MAPT-4554	cadena de sentido de 25mer	4554-4625 (Hs-Mf)	UUUAUGCUUGGAUUCACCAAAGUGA	284
MAPT-4556	cadena de sentido de 25mer	4556-4627 (Hs-Mf)	UAUGCUUGGAUUCACCAGAAUGACT	285
MAPT-4557	cadena de sentido de 25mer	4557-4628 (Hs-Mf)	AUGCUUGGAUUCACCAGAGAGACTA	286
MAPT-4558	cadena de	4558-4629	UGCUUGGAUUCACCAGAGUAACUAT	287

	sentido de 25mer	(Hs-Mf)		
MAPT-4559	cadena de sentido de 25mer	4559-4630 (Hs-Mf)	GCUUGGAUUCACCAGAGUGACUATG	288
MAPT-4560	cadena de sentido de 25mer	4560-4631 (Hs-Mf)	CUUGGAUUCACCAGAGUGAAUAUGA	289
MAPT-4561	cadena de sentido de 25mer	4561-4632 (Hs-Mf)	UUGGAUUCACCAGAGUGACAAUGAT	290
MAPT-4562	cadena de sentido de 25mer	4562-4633 (Hs-Mf)	UGGAUUCACCAGAGUGACUAUGATA	291
MAPT-4563	cadena de sentido de 25mer	4563-4634 (Hs-Mf)	GGAUUCACCAGAGUGACUAAGAUAG	292
MAPT-4564	cadena de sentido de 25mer	4564-4635 (Hs-Mf)	GAUUCACCAGAGUGACUAUAAUAGT	293
MAPT-4615	cadena de sentido de 25mer	4615-4687 (Hs-Mf)	ACGCAUGUAUCUUGAAAUGAUUGTA	294
MAPT-4616	cadena de sentido de 25mer	4616-4688 (Hs-Mf)	CGCAUGUAUCUUGAAAUGCAUGUAA	295
MAPT-4617	cadena de sentido de 25mer	4617-4689 (Hs-Mf)	GCAUGUAUCUUGAAAUGCUAGUAAA	296
MAPT-4618	cadena de sentido de 25mer	4618-4690 (Hs-Mf)	CAUGUAUCUUGAAAUGCUUAUAAAG	297
MAPT-4619	cadena de	4619-4691	AUGUAUCUUGAAAUGCUUGAAAAGA	298

	sentido de 25mer	(Hs-Mf)		
MAPT-4620	cadena de sentido de 25mer	4620-4692 (Hs-Mf)	UGUAUCUUGAAAUGCUUGUAAAGAG	299
MAPT-4621	cadena de sentido de 25mer	4621-4693 (Hs-Mf)	GUAUCUUGAAAUGCUUGUAAAGAGG	300
MAPT-4622	cadena de sentido de 25mer	4622-4694 (Hs-Mf)	UAUCUUGAAAUGCUUGUAAAGAGGT	301
MAPT-4623	cadena de sentido de 25mer	4623-4695 (Hs-Mf)	AUCUUGAAAUGCUUGUAAAAAGGTT	302
MAPT-4625	cadena de sentido de 25mer	4625-4697 (Hs-Mf)	CUUGAAAUGCUUGUAAAGAAGUUTC	303
MAPT-4627	cadena de sentido de 25mer	4627-4699 (Hs-Mf)	UGAAAUGCUUGUAAAGAGGAUUCTA	304
MAPT-4628	cadena de sentido de 25mer	4628-4700 (Hs-Mf)	GAAAUGCUUGUAAAGAGGUAUCUAA	305
MAPT-4629	cadena de sentido de 25mer	4629-4701 (Hs-Mf)	AAAUGCUUGUAAAGAGGUUACUAAC	306
MAPT-4630	cadena de sentido de 25mer	4630-4702 (Hs-Mf)	AAUGCUUGUAAAGAGGUUUAUAACC	307
MAPT-4632	cadena de sentido de 25mer	4632-4704 (Hs-Mf)	UGCUUGUAAAGAGGUUUCUAACCCA	308
MAPT-4633	cadena de	4633-4705	GCUUGUAAAGAGGUUUCUAACCCAC	309

	sentido de 25mer	(Hs-Mf)		
MAPT-4825	cadena de sentido de 25mer	4825-4897 (Hs-Mf)	ACAGGAUUAGGACUGAAGCAAUGAT	310
MAPT-4828	cadena de sentido de 25mer	4828-4900 (Hs-Mf)	GGAUUAGGACUGAAGCGAUAAUGTC	311
MAPT-5682	cadena de sentido de 25mer	5682-5743 (Hs-Mf)	GAAGUUCUUGUGCCCUGCUAUUCAG	312
MAPT-5958	cadena de sentido de 25mer	5958 (Hs)	AAGCUGCUGACUCACUUUAACAATA	313
MAPT-5959	cadena de sentido de 25mer	5959 (Hs)	AGCUGCUGACUCACUUUAUAAAUAG	314
MAPT-5961	cadena de sentido de 25mer	5961 (Hs)	CUGCUGACUCACUUUAUCAAUAGTT	315
MAPT-5963	cadena de sentido de 25mer	5963 (Hs)	GCUGACUCACUUUAUCAAUAGUUCC	316
MAPT-5964	cadena de sentido de 25mer	5964 (Hs)	CUGACUCACUUUAUCAAUAAUUCCA	317
MAPT-5965	cadena de sentido de 25mer	5965 (Hs)	UGACUCACUUUAUCAAUAGUUCCAU	318
MAPT-5966	cadena de sentido de 25mer	5966-6021 (Hs-Mf)	GACUCACUUUAUCAAUAGUACCATT	319
MAPT-5967	cadena de	5967-6022	ACUCACUUUAUCAAUAGUUACAUTT	320

	sentido de 25mer	(Hs-Mf)		
MAPT-5968	cadena de sentido de 25mer	5968-6023 (Hs-Mf)	CUCACUUUAUCAAUAGUUCAAUUTA	321
MAPT-6006	cadena de sentido de 25mer	6006-6061 (Hs-Mf)	GGUGAGACUGUAUCCUGUUAGCUAT	322
MAPT-6007	cadena de sentido de 25mer	6007-6062 (Hs-Mf)	GUGAGACUGUAUCCUGUUUACUATT	323
MAPT-6008	cadena de sentido de 25mer	6008-6063 (Hs-Mf)	UGAGACUGUAUCCUGUUUGAUAUTG	324
MAPT-6009	cadena de sentido de 25mer	6009-6064 (Hs-Mf)	GAGACUGUAUCCUGUUUGCAAUUGC	325
MAPT-6010	cadena de sentido de 25mer	6010-6065 (Hs-Mf)	AGACUGUAUCCUGUUUGCUAUUGCT	326
MAPT-6011	cadena de sentido de 25mer	6011-6066 (Hs-Mf)	GACUGUAUCCUGUUUGCUAAUGCTT	327
MAPT-6012	cadena de sentido de 25mer	6012-6067 (Hs-Mf)	ACUGUAUCCUGUUUGCUAUAGCUTG	328
MAPT-6013	cadena de sentido de 25mer	6013-6068 (Hs-Mf)	CUGUAUCCUGUUUGCUAUUACUUGT	329
MAPT-6014	cadena de sentido de 25mer	6014-6069 (Hs-Mf)	UGUAUCCUGUUUGCUAUUGAUUGTT	330
MAPT-6015	cadena de	6015-6070	GUAUCCUGUUUGCUAUUGCAUGUTG	331

	sentido de 25mer	(Hs-Mf)		
MAPT-6017	cadena de sentido de 25mer	6017-6072 (Hs-Mf)	AUCCUGUUUGCUAUUGCUUAUUGTG	332
MAPT-6119	cadena de sentido de 25mer	6119-6174 (Hs-Mf)	GCCUCGUAACCCUUUUCAUAAUUTC	333
MAPT-6628	cadena de sentido de 25mer	6628-6689 (Hs-Mf)	GAGUUUGCCAUGUUGAGCAAGACTA	334
MAPT-6629	cadena de sentido de 25mer	6629-6690 (Hs-Mf)	AGUUUGCCAUGUUGAGCAGAACUAT	335
MAPT-6631	cadena de sentido de 25mer	6631-6692 (Hs-Mf)	UUUGCCAUGUUGAGCAGGAAUAUTT	336
MAPT-6672	cadena de sentido de 25mer	6672-6733 (Hs-Mf)	CCAUGAUUUCUUCGGUAAUACUGAG	337
MAPT-6731	cadena de sentido de 25mer	6731 (Hs)	GCUUUCUGUCUGUGAAUGUAUAUAT	338
MAPT-6732	cadena de sentido de 25mer	6732 (Hs)	CUUUCUGUCUGUGAAUGUCAAUATA	339
MAPT-6738	cadena de sentido de 25mer	6738-6799 (Hs-Mf)	GUCUGUGAAUGUCUAUAUAAUGUAT	340
MAPT-6739	cadena de sentido de 25mer	6739-6800 (Hs-Mf)	UCUGUGAAUGUCUAUAUAGAGUATT	341
MAPT-6740	cadena de	6740-6801	CUGUGAAUGUCUAUAUAGUAUAUTG	342

	sentido de 25mer	(Hs-Mf)		
MAPT-6741	cadena de sentido de 25mer	6741-6802 (Hs-Mf)	UGUGAAUGUCUAUAUAGUGAAUUGT	343
MAPT-6742	cadena de sentido de 25mer	6742-6803 (Hs-Mf)	GUGAAUGUCUAUAUAGUGUAUUGTG	344
MAPT-6743	cadena de sentido de 25mer	6743-6804 (Hs-Mf)	UGAAUGUCUAUAUAGUGUAAUGUGT	345
MAPT-6745	cadena de sentido de 25mer	6745-6806 (Hs-Mf)	AAUGUCUAUAUAGUGUAUUAUGUGT	346
MAPT-6748	cadena de sentido de 25mer	6748-6809 (Hs-Mf)	GUCUAUAUAGUGUAUUGUGAGUUTT	347
MAPT-6749	cadena de sentido de 25mer	6749-6810 (Hs-Mf)	UCUAUAUAGUGUAUUGUGUAUUUTA	348
MAPT-6750	cadena de sentido de 25mer	6750-6811 (Hs-Mf)	CUAUAUAGUGUAUUGUGUGAUUUAA	349
MAPT-6751	cadena de sentido de 25mer	6751-6812 (Hs-Mf)	UAUAUAGUGUAUUGUGUGUAUUAAC	350
MAPT-6752	cadena de sentido de 25mer	6752-6813 (Hs-Mf)	AUAUAGUGUAUUGUGUGUUAUAACA	351
MAPT-6753	cadena de sentido de 25mer	6753-6814 (Hs-Mf)	UAUAGUGUAUUGUGUGUUUAAACAA	352
MAPT-6754	cadena de	6754-6815	AUAGUGUAUUGUGUGUUUUAACAAA	353

	sentido de 25mer	(Hs-Mf)		
MAPT-6755	cadena de sentido de 25mer	6755-6816 (Hs-Mf)	UAGUGUAUUGUGUGUUUUAACAAAT	354
MAPT-6756	cadena de sentido de 25mer	6756-6817 (Hs-Mf)	AGUGUAUUGUGUGUUUUAAAAAATG	355
MAPT-6757	cadena de sentido de 25mer	6757-6818 (Hs-Mf)	GUGUAUUGUGUGUUUUAACAAAUGA	356
MAPT-6758	cadena de sentido de 25mer	6758-6819 (Hs-Mf)	UGUAUUGUGUGUUUUAACAAAUGAT	357
MAPT-6759	cadena de sentido de 25mer	6759-6820 (Hs-Mf)	GUAUUGUGUGUUUUAACAAAUGATT	358
MAPT-6760	cadena de sentido de 25mer	6760-6821 (Hs-Mf)	UAUUGUGUGUUUUAACAAAAGAUTT	359
MAPT-6761	cadena de sentido de 25mer	6761-6822 (Hs-Mf)	AUUGUGUGUUUUAACAAAUAAUUTA	360
MAPT-6762	cadena de sentido de 25mer	6762-6823 (Hs-Mf)	UUGUGUGUUUUAACAAAUGAUUUAC	361
MAPT-6763	cadena de sentido de 25mer	6763-6824 (Hs-Mf)	UGUGUGUUUUAACAAAUGAAUUACA	362
MAPT-6764	cadena de sentido de 25mer	6764-6825 (Hs-Mf)	GUGUGUUUUAACAAAUGAUAUACAC	363
MAPT-6765	cadena de	6765-6826	UGUGUUUUAACAAAUGAUUAACACT	364

	sentido de 25mer	(Hs-Mf)		
MAPT-6766	cadena de sentido de 25mer	6766-6827 (Hs-Mf)	GUGUUUUAACAAAUGAUUUACACTG	365
MAPT-6767	cadena de sentido de 25mer	6767-6828 (Hs-Mf)	UGUUUUAACAAAUGAUUUAAACUGA	366
MAPT-6768	cadena de sentido de 25mer	6768-6829 (Hs-Mf)	GUUUUAACAAAUGAUUUACACUGAC	367
MAPT-6769	cadena de sentido de 25mer	6769-6830 (Hs-Mf)	UUUUAACAAAUGAUUUACAAUGACT	368
MAPT-6772	cadena de sentido de 25mer	6772-6833 (Hs-Mf)	UAACAAAUGAUUUACACUGACUGTT	369
MAPT-6773	cadena de sentido de 25mer	6773-6834 (Hs-Mf)	AACAAAUGAUUUACACUGAAUGUTG	370
MAPT-6774	cadena de sentido de 25mer	6774-6835 (Hs-Mf)	ACAAAUGAUUUACACUGACAGUUGC	371
MAPT-6775	cadena de sentido de 25mer	6775-6836 (Hs-Mf)	CAAAUGAUUUACACUGACUAUUGCT	372
MAPT-6777	cadena de sentido de 25mer	6777-6838 (Hs-Mf)	AAUGAUUUACACUGACUGUAGCUGT	373
MAPT-6778	cadena de sentido de 25mer	6778-6839 (Hs-Mf)	AUGAUUUACACUGACUGUUACUGTA	374
MAPT-6779	cadena de	6779-6840	UGAUUUACACUGACUGUUGAUGUAA	375

	sentido de 25mer	(Hs-Mf)		
MAPT-6780	cadena de sentido de 25mer	6780-6841 (Hs-Mf)	GAUUUACACUGACUGUUGCAGUAAA	376
MAPT-6781	cadena de sentido de 25mer	6781 (Hs)	AUUUACACUGACUGUUGCUAUAAAA	377
MAPT-6789	cadena de sentido de 25mer	6789 (Hs)	UGACUGUUGCUGUAAAAGUAAAUTT	378
MAPT-6792	cadena de sentido de 25mer	6792 (Hs)	CUGUUGCUGUAAAAGUGAAAUUGGA	379
MAPT-6793	cadena de sentido de 25mer	6793 (Hs)	UGUUGCUGUAAAAGUGAAUAUGGAA	380
MAPT-6795	cadena de sentido de 25mer	6795 (Hs)	UUGCUGUAAAAGUGAAUUUAGAAAT	381
MAPT-6796	cadena de sentido de 25mer	6796 (Hs)	UGCUGUAAAAGUGAAUUUGAAAATA	382
MAPT-6797	cadena de sentido de 25mer	6797 (Hs)	GCUGUAAAAGUGAAUUUGGAAAUAA	383
MAPT-6798	cadena de sentido de 25mer	6798 (Hs)	CUGUAAAAGUGAAUUUGGAAAUAAA	384
MAPT-2141	cadena antisentido de 27 mer	2141-2218-966 (Hs-Mf-Mm)	CUCCCUGCUGGUGCUUCAGGUUCUCAG	385
MAPT-2142	cadena	2142-2219-	CCUCCUGGCUGGUGCUUCAGGUUCUCA	386

	antisentido de 27 mer	967 (Hs-Mf-Mm)		
MAPT-2303	cadena antisentido de 27 mer	2303-2380-1128 (Hs-Mf-Mm)	CUAAUUAGCCACACUUGGAGGUCACCU	387
MAPT-2347	cadena antisentido de 27 mer	2347-2424-1172 (Hs-Mf-Mm)	UUUUAUUUCCACCUGGCCACCUCCUGG	388
MAPT-2349	cadena antisentido de 27 mer	2349-2426-1174 (Hs-Mf-Mm)	GAUUUUACUUCCACCUGGCCACCUCCU	389
MAPT-2350	cadena antisentido de 27 mer	2350-2427-1175 (Hs-Mf-Mm)	AGAUUUUACUUCCACCUGGCCACCUCC	390
MAPT-2351	cadena antisentido de 27 mer	2351-2428-1176 (Hs-Mf-Mm)	CAGAUUUUACUUCCACCUGGCCACCUC	391
MAPT-2352	cadena antisentido de 27 mer	2352-2429-1177 (Hs-Mf-Mm)	UCAGAUUUUACUUCCACCUGGCCACCU	392
MAPT-2353	cadena antisentido de 27 mer	2353-2430-1178 (Hs-Mf-Mm)	CUCAGUUUUUACUUCCACCUGGCCACC	393
MAPT-2354	cadena antisentido de 27 mer	2354-2431-1179 (Hs-Mf-Mm)	UCUCAUAUUUUACUUCCACCUGGCCAC	394
MAPT-2355	cadena antisentido de 27 mer	2355-2432-1180 (Hs-Mf-Mm)	UUCUCUGAUUUUACUUCCACCUGGCCA	395
MAPT-2459	cadena antisentido de 27 mer	2459-2536-1284 (Hs-Mf-Mm)	AGGUCUGCUUGUGGGUUUCAAUCUUUU	396
MAPT-2460	cadena	2460-2537-	AAGGUUAGCUUGUGGGUUUCAAUCUUU	397

	antisentido de 27 mer	1285 (Hs-Mf-Mm)		
MAPT-2461	cadena antisentido de 27 mer	2461-2538-1286 (Hs-Mf-Mm)	GAAGGUCAGCUUGUGGGUUUCAAUCUU	398
MAPT-2462	cadena antisentido de 27 mer	2462-2539-1287 (Hs-Mf-Mm)	GGAAGUUCAGCUUGUGGGUUUCAAUCU	399
MAPT-2463	cadena antisentido de 27 mer	2463-2540-1288 (Hs-Mf-Mm)	CGGAAUGUCAGCUUGUGGGUUUCAAUC	400
MAPT-2464	cadena antisentido de 27 mer	2464-2541-1289 (Hs-Mf-Mm)	GCGGAUGGUCAGCUUGUGGGUUUCAAU	401
MAPT-2465	cadena antisentido de 27 mer	2465-2542-1290 (Hs-Mf-Mm)	CGCGGUAGGUCAGCUUGUGGGUUUCAA	402
MAPT-2466	cadena antisentido de 27 mer	2466-2543-1291 (Hs-Mf-Mm)	UCGCGUAAGGUCAGCUUGUGGGUUUCA	403
MAPT-2467	cadena antisentido de 27 mer	2467-2544-1292 (Hs-Mf-Mm)	CUCGCUGAAGGUCAGCUUGUGGGUUUC	404
MAPT-2495	cadena antisentido de 27 mer	2495-2572-1320 (Hs-Mf-Mm)	CCCCGUGGUCUGUCUUGGCUUUGGCGU	405
MAPT-2496	cadena antisentido de 27 mer	2496-2573-1321 (Hs-Mf-Mm)	GCCCCUUGGUCUGUCUUGGCUUUGGCG	406
MAPT-3686	cadena antisentido de 27 mer	3686-3758-2505 (Hs-Mf-Mm)	CAAGAUGCACAAGUCCUUACAAAGAGA	407
MAPT-3687	cadena	3687-3759-	CCAAGUGGCACAAGUCCUUACAAAGAG	408

	antisentido de 27 mer	2506 (Hs-Mf-Mm)		
MAPT-3688	cadena antisentido de 27 mer	3688-3760-2507 (Hs-Mf-Mm)	CCCAAUAGGCACAAGUCCUUACAAAGA	409
MAPT-3691	cadena antisentido de 27 mer	3691-3763-2510 (Hs-Mf-Mm)	UCUCCUAAGAGGCACAAGUCCUUACAA	410
MAPT-3692	cadena antisentido de 27 mer	3692-3764-2511 (Hs-Mf-Mm)	GUCUCUCAAGAGGCACAAGUCCUUACA	411
MAPT-3693	cadena antisentido de 27 mer	3693-3765-2512 (Hs-Mf-Mm)	CGUCUUCCAAGAGGCACAAGUCCUUAC	412
MAPT-4534	cadena antisentido de 27 mer	4534-4605-3332 (Hs-Mf-Mm)	AUAAAUAGACAAAUCCAACUACAACUC	413
MAPT-4535	cadena antisentido de 27 mer	4535-4606-3333 (Hs-Mf-Mm)	CAUAAUCAGACAAAUCCAACUACAACU	414
MAPT-4536	cadena antisentido de 27 mer	4536-4607-3334 (Hs-Mf-Mm)	GCAUAUACAGACAAAUCCAACUACAAC	415
MAPT-4537	cadena antisentido de 27 mer	4537-4608-3335 (Hs-Mf-Mm)	AGCAUUAACAGACAAAUCCAACUACAA	416
MAPT-4538	cadena antisentido de 27 mer	4538-4609-3336 (Hs-Mf-Mm)	AAGCAUAAACAGACAAAUCCAACUACA	417
MAPT-4566	cadena antisentido de 27 mer	4566-4637-3362 (Hs-Mf-Mm)	UCACUUUCAUAGUCACUCUGGUGAAUC	418
MAPT-4567	cadena	4567-4638-	UUCACUAUCAUAGUCACUCUGGUGAAU	419

	antisentido de 27 mer	3363 (Hs-Mf-Mm)		
MAPT-4568	cadena antisentido de 27 mer	4568-4639-3364 (Hs-Mf-Mm)	UUUCAUUAUCAUAGUCACUCUGGUGAA	420
MAPT-4569	cadena antisentido de 27 mer	4569-4640-3365 (Hs-Mf-Mm)	UUUUCUCUAUCAUAGUCACUCUGGUGA	421
MAPT-4570	cadena antisentido de 27 mer	4570-4641-3366 (Hs-Mf-Mm)	CUUUUUACUAUCAUAGUCACUCUGGUG	422
MAPT-4571	cadena antisentido de 27 mer	4571-4642-3367 (Hs-Mf-Mm)	UCUUUUCACUAUCAUAGUCACUCUGGU	423
MAPT-4572	cadena antisentido de 27 mer	4572-4643-3368 (Hs-Mf-Mm)	UUCUUUUCACUAUCAUAGUCACUCUGG	424
MAPT-4573	cadena antisentido de 27 mer	4573-4644-3369 (Hs-Mf-Mm)	UUUCUUUUCACUAUCAUAGUCACUCUG	425
MAPT-4574	cadena antisentido de 27 mer	4574-4645-3370 (Hs-Mf-Mm)	UUUUCUUUUCACUAUCAUAGUCACUCU	426
MAPT-4575	cadena antisentido de 27 mer	4575-4646-3371 (Hs-Mf-Mm)	UUUUUUUUUUCACUAUCAUAGUCACUC	427
MAPT-4576	cadena antisentido de 27 mer	4576-4647-3372 (Hs-Mf-Mm)	UUUUUUCUUUUCACUAUCAUAGUCACU	428
MAPT-4577	cadena antisentido de 27 mer	4577-4648-3373 (Hs-Mf-Mm)	UUUUUUUCUUUUCACUAUCAUAGUCAC	429
MAPT-4578	cadena	4578-4649-	UUUUUUUUCUUUUCACUAUCAUAGUCA	430

	antisentido de 27 mer	3374 (Hs-Mf-Mm)		
MAPT-4579	cadena antisentido de 27 mer	4579-4650-3375 (Hs-Mf-Mm)	UUUUUUUUUCUUUUCACUAUCAUAGUC	431
MAPT-4580	cadena antisentido de 27 mer	4580-4651-3376 (Hs-Mf-Mm)	UUUUUUUUUUCUUUUCACUAUCAUAGU	432
MAPT-4605	cadena antisentido de 27 mer	4605-4677-3439 (Hs-Mf-Mm)	UCAAGUUACAUGCGUCCUUUUUUUUUU	433
MAPT-4606	cadena antisentido de 27 mer	4606-4678-3440 (Hs-Mf-Mm)	UUCAAUAUACAUGCGUCCUUUUUUUUU	434
MAPT-4607	cadena antisentido de 27 mer	4607-4679-3441 (Hs-Mf-Mm)	UUUCAUGAUACAUGCGUCCUUUUUUUU	435
MAPT-4608	cadena antisentido de 27 mer	4608-4680-3442 (Hs-Mf-Mm)	AUUUCUAGAUACAUGCGUCCUUUUUUU	436
MAPT-4609	cadena antisentido de 27 mer	4609-4681-3443 (Hs-Mf-Mm)	CAUUUUAAGAUACAUGCGUCCUUUUUU	437
MAPT-4610	cadena antisentido de 27 mer	4610-4682-3444 (Hs-Mf-Mm)	GCAUUUCAAGAUACAUGCGUCCUUUUU	438
MAPT-4611	cadena antisentido de 27 mer	4611-4683-3445 (Hs-Mf-Mm)	AGCAUUUCAAGAUACAUGCGUCCUUUU	439
MAPT-4612	cadena antisentido de 27 mer	4612-4684-3446 (Hs-Mf-Mm)	AAGCAUUUCAAGAUACAUGCGUCCUUU	440
MAPT-4613	cadena	4613-4685-	CAAGCUUUUCAAGAUACAUGCGUCCUU	441

	antisentido de 27 mer	3447 (Hs-Mf-Mm)		
MAPT-4614	cadena antisentido de 27 mer	4614-4686-3448 (Hs-Mf-Mm)	ACAAGUAUUUCAAGAUACAUGCGUCCU	442
MAPT-5969	cadena antisentido de 27 mer	5969-6024-4540 (Hs-Mf-Mm)	UUAAAUGGAACUAUUGAUAAAGUGAGU	443
MAPT-5970	cadena antisentido de 27 mer	5970-6025-4541 (Hs-Mf-Mm)	UUUAAUUGGAACUAUUGAUAAAGUGAG	444
MAPT-5971	cadena antisentido de 27 mer	5971-6026-4542 (Hs-Mf-Mm)	AUUUAUAUGGAACUAUUGAUAAAGUGA	445
MAPT-5972	cadena antisentido de 27 mer	5972-6027-4543 (Hs-Mf-Mm)	AAUUUUAAUGGAACUAUUGAUAAAGUG	446
MAPT-5973	cadena antisentido de 27 mer	5973-6028-4544 (Hs-Mf-Mm)	CAAUUUAAAUGGAACUAUUGAUAAAGU	447
MAPT-5974	cadena antisentido de 27 mer	5974-6029-4545 (Hs-Mf-Mm)	UCAAUUUAAAUGGAACUAUUGAUAAAG	448
MAPT-5975	cadena antisentido de 27 mer	5975-6030-4546 (Hs-Mf-Mm)	GUCAAUUUAAAUGGAACUAUUGAUAAA	449
MAPT-5976	cadena antisentido de 27 mer	5976-6031-4547 (Hs-Mf-Mm)	AGUCAUUUUAAAUGGAACUAUUGAUAA	450
MAPT-5977	cadena antisentido de 27 mer	5977-6032-4548 (Hs-Mf-Mm)	AAGUCUAUUUAAAUGGAACUAUUGAUA	451
MAPT-5978	cadena	5978-6033-	GAAGUUAAUUUAAAUGGAACUAUUGAU	452

	antisentido de 27 mer	4549 (Hs-Mf-Mm)		
MAPT-5979	cadena antisentido de 27 mer	5979-6034-4550 (Hs-Mf-Mm)	UGAAGUCAAUUUAAAUGGAACUAUUGA	453
MAPT-5980	cadena antisentido de 27 mer	5980-6035-4551 (Hs-Mf-Mm)	CUGAAUUCAAUUUAAAUGGAACUAUUG	454
MAPT-5981	cadena antisentido de 27 mer	5981-6036-4552 (Hs-Mf-Mm)	ACUGAUGUCAAUUUAAAUGGAACUAUU	455
MAPT-5982	cadena antisentido de 27 mer	5982-6037-4553 (Hs-Mf-Mm)	CACUGUAGUCAAUUUAAAUGGAACUAU	456
MAPT-5983	cadena antisentido de 27 mer	5983-6038-4554 (Hs-Mf-Mm)	CCACUUAAGUCAAUUUAAAUGGAACUA	457
MAPT-5984	cadena antisentido de 27 mer	5984-6039-4555 (Hs-Mf-Mm)	ACCACUGAAGUCAAUUUAAAUGGAACU	458
MAPT-5985	cadena antisentido de 27 mer	5985-6040-4556 (Hs-Mf-Mm)	CACCAUUGAAGUCAAUUUAAAUGGAAC	459
MAPT-6662	cadena antisentido de 27 mer	6662-6723-5230 (Hs-Mf-Mm)	CCGAAUAAAUCAUGGGACUUGCAAGUG	460
MAPT-6663	cadena antisentido de 27 mer	6663-6724-5231 (Hs-Mf-Mm)	ACCGAUGAAAUCAUGGGACUUGCAAGU	461
MAPT-6664	cadena antisentido de 27 mer	6664-6725-5232 (Hs-Mf-Mm)	UACCGUAGAAAUCAUGGGACUUGCAAG	462
MAPT-6665	cadena	6665-6726-	UUACCUAAGAAAUCAUGGGACUUGCAA	463

	antisentido de 27 mer	5233 (Hs-Mf-Mm)		
MAPT-6800	cadena antisentido de 27 mer	6800-6861-5365 (Hs-Mf-Mm)	ACUUUUUUUCCAAAUUCACUUUUACAG	464
MAPT-6801	cadena antisentido de 27 mer	6801-6862-5366 (Hs-Mf-Mm)	AACUUUAUUUCCAAAUUCACUUUUACA	465
MAPT-6802	cadena antisentido de 27 mer	6802-6863-5367 (Hs-Mf-Mm)	UAACUUUAUUUCCAAAUUCACUUUUAC	466
MAPT-6803	cadena antisentido de 27 mer	6803-6864-5368 (Hs-Mf-Mm)	AUAACUUUAUUUCCAAAUUCACUUUUA	467
MAPT-6804	cadena antisentido de 27 mer	6804-6865-5369 (Hs-Mf-Mm)	AAUAAUUUUAUUUCCAAAUUCACUUUU	468
MAPT-6805	cadena antisentido de 27 mer	6805-6866-5370 (Hs-Mf-Mm)	UAAUAUCUUUAUUUCCAAAUUCACUUU	469
MAPT-6806	cadena antisentido de 27 mer	6806-6867-5371 (Hs-Mf-Mm)	GUAAUUACUUUAUUUCCAAAUUCACUU	470
MAPT-6807	cadena antisentido de 27 mer	6807-6868-5372 (Hs-Mf-Mm)	AGUAAUAACUUUAUUUCCAAAUUCACU	471
MAPT-6808	cadena antisentido de 27 mer	6808-6869-5373 (Hs-Mf-Mm)	GAGUAUUAACUUUAUUUCCAAAUUCAC	472
MAPT-6809	cadena antisentido de 27 mer	6809-6870-5374 (Hs-Mf-Mm)	AGAGUUAUAACUUUAUUUCCAAAUUCA	473
MAPT-6810	cadena	6810-6871-	CAGAGUAAUAACUUUAUUUCCAAAUUC	474

	antisentido de 27 mer	5375 (Hs-Mf-Mm)		
MAPT-6811	cadena antisentido de 27 mer	6811-6872-5376 (Hs-Mf-Mm)	UCAGAUUAAUAACUUUAUUUCCAAAUU	475
MAPT-6812	cadena antisentido de 27 mer	6812-6873-5377 (Hs-Mf-Mm)	AUCAGUGUAAUAACUUUAUUUCCAAAU	476
MAPT-6813	cadena antisentido de 27 mer	6813-6874-5378 (Hs-Mf-Mm)	AAUCAUAGUAAUAACUUUAUUUCCAAA	477
MAPT-6814	cadena antisentido de 27 mer	6814-6875-5379 (Hs-Mf-Mm)	UAAUCUGAGUAAUAACUUUAUUUCCAA	478
MAPT-6815	cadena antisentido de 27 mer	6815-6876-5380 (Hs-Mf-Mm)	UUAAUUAGAGUAAUAACUUUAUUUCCA	479
MAPT-6816	cadena antisentido de 27 mer	6816-6877-5381 (Hs-Mf-Mm)	UUUAAUCAGAGUAAUAACUUUAUUUCC	480
MAPT-363	cadena antisentido de 27 mer	363 (Hs)	UGAUCUUCCAUCACUUCGAACUCCUGG	481
MAPT-364	cadena antisentido de 27 mer	364 (Hs)	GUGAUUUUCCAUCACUUCGAACUCCUG	482
MAPT-365	cadena antisentido de 27 mer	365 (Hs)	CGUGAUCUUCCAUCACUUCGAACUCCU	483
MAPT-367	cadena antisentido de 27 mer	367 (Hs)	AGCGUUAUCUUCCAUCACUUCGAACUC	484
MAPT-369	cadena	369 (Hs)	CCAGCUUGAUCUUCCAUCACUUCGAAC	485

	antisentido de 27 mer			
MAPT-374	cadena antisentido de 27 mer	374-226 (Hs-Mf)	ACGUCUCAGCGUGAUCUUCCAUCACUU	486
MAPT-395	cadena antisentido de 27 mer	395-247 (Hs-Mf)	CUUUCUUGUCCCCCAACCCGUACGUCC	487
MAPT-400	cadena antisentido de 27 mer	400-252 (Hs-Mf)	CUGAUUUUUCCUGUCCCCCAACCCGUA	488
MAPT-443	cadena antisentido de 27 mer	443-295 (Hs-Mf)	CGUCCUUGUCACCCUCUUGGUCUUGGU	489
MAPT-688	cadena antisentido de 27 mer	688-453 (Hs-Mf)	CACGUUACCAGCAGCUUCGUCUUCCAG	490
MAPT-689	cadena antisentido de 27 mer	689-454 (Hs-Mf)	UCACGUGACCAGCAGCUUCGUCUUCCA	491
MAPT-690	cadena antisentido de 27 mer	690-455 (Hs-Mf)	GUCACUUGACCAGCAGCUUCGUCUUCC	492
MAPT-693	cadena antisentido de 27 mer	693-458 (Hs-Mf)	UGGGUUACGUGACCAGCAGCUUCGUCU	493
MAPT-695	cadena antisentido de 27 mer	695-460 (Hs-Mf)	CUUGGUUCACGUGACCAGCAGCUUCGU	494
MAPT-696	cadena antisentido de 27 mer	696-461 (Hs-Mf)	UCUUGUGUCACGUGACCAGCAGCUUCG	495
MAPT-1475	cadena	1475-1552	CGUCUUUGCUUUUACUGACCAUGCGAG	496

	antisentido de 27 mer	(Hs-Mf)		
MAPT-1476	cadena antisentido de 27 mer	1476-1553 (Hs-Mf)	CCGUCUUUGCUUUUACUGACCAUGCGA	497
MAPT-1479	cadena antisentido de 27 mer	1479-1556 (Hs-Mf)	GUCCCUUCUUUGCUUUUACUGACCAUG	498
MAPT-1480	cadena antisentido de 27 mer	1480-1557 (Hs-Mf)	AGUCCUGUCUUUGCUUUUACUGACCAU	499
MAPT-1481	cadena antisentido de 27 mer	1481-1558 (Hs-Mf)	CAGUCUCGUCUUUGCUUUUACUGACCA	500
MAPT-1484	cadena antisentido de 27 mer	1484-1561 (Hs-Mf)	UUCCAUUCCCGUCUUUGCUUUUACUGA	501
MAPT-1485	cadena antisentido de 27 mer	1485-1562 (Hs-Mf)	CUUCCUGUCCCGUCUUUGCUUUUACUG	502
MAPT-1492	cadena antisentido de 27 mer	1492-1569 (Hs-Mf)	GUCAUUGCUUCCAGUCCCGUCUUUGCU	503
MAPT-1494	cadena antisentido de 27 mer	1494-1571 (Hs-Mf)	UUGUCUUCGCUUCCAGUCCCGUCUUUG	504
MAPT-1495	cadena antisentido de 27 mer	1495-1572 (Hs-Mf)	UUUGUUAUCGCUUCCAGUCCCGUCUUU	505
MAPT-1498	cadena antisentido de 27 mer	1498-1575 (Hs-Mf)	UUUUUUGUCAUCGCUUCCAGUCCCGUC	506
MAPT-1499	cadena	1499-1576	CUUUUUUGUCAUCGCUUCCAGUCCCGU	507

	antisentido de 27 mer	(Hs-Mf)		
MAPT-1500	cadena antisentido de 27 mer	1500-1577 (Hs-Mf)	GCUUUUUUGUCAUCGCUUCCAGUCCCG	508
MAPT-1502	cadena antisentido de 27 mer	1502-1579 (Hs-Mf)	UGGCUUUUUUGUCAUCGCUUCCAGUCC	509
MAPT-1503	cadena antisentido de 27 mer	1503-1580 (Hs-Mf)	UUGGCUUUUUUGUCAUCGCUUCCAGUC	510
MAPT-1504	cadena antisentido de 27 mer	1504-1581 (Hs-Mf)	CUUGGUUUUUUUGUCAUCGCUUCCAGU	511
MAPT-1505	cadena antisentido de 27 mer	1505-1582 (Hs-Mf)	UCUUGUCUUUUUUGUCAUCGCUUCCAG	512
MAPT-1506	cadena antisentido de 27 mer	1506-1583 (Hs-Mf)	GUCUUUGCUUUUUUGUCAUCGCUUCCA	513
MAPT-1507	cadena antisentido de 27 mer	1507-1584 (Hs-Mf)	UGUCUUGGCUUUUUUGUCAUCGCUUCC	514
MAPT-1508	cadena antisentido de 27 mer	1508-1585 (Hs-Mf)	AUGUCUUGGCUUUUUUGUCAUCGCUUC	515
MAPT-1509	cadena antisentido de 27 mer	1509-1586 (Hs-Mf)	GAUGUUUUGGCUUUUUUGUCAUCGCUU	516
MAPT-1733	cadena antisentido de 27 mer	1733 (Hs)	GUGUGUCGAUCUUCGUUUUACCAUCAG	517
MAPT-1796	cadena	1796-1873	UUUUUUCUGGAAUCCUGGUGGCGUUGG	518

	antisentido de 27 mer	(Hs-Mf)		
MAPT-1835	cadena antisentido de 27 mer	1835-1912 (Hs-Mf)	UAGUCUCAGAGCUGGGUGGUGUCUUUG	519
MAPT-1912	cadena antisentido de 27 mer	1912-1989 (Hs-Mf)	GCUGCUAUCCCCUGAUUUUGGAGGUUC	520
MAPT-2094	cadena antisentido de 27 mer	2094-2171 (Hs-Mf)	ACAUUUUUCAGGUCUGGCAUGGGCACG	521
MAPT-2096	cadena antisentido de 27 mer	2096-2173 (Hs-Mf)	UGACAUUCUUCAGGUCUGGCAUGGGCA	522
MAPT-2097	cadena antisentido de 27 mer	2097-2174 (Hs-Mf)	UUGACUUUCUUCAGGUCUGGCAUGGGC	523
MAPT-2098	cadena antisentido de 27 mer	2098 (Hs)	CUUGAUAUUCUUCAGGUCUGGCAUGGG	524
MAPT-2105	cadena antisentido de 27 mer	2105 (Hs)	UCUUGUACUUGACAUUCUUCAGGUCUG	525
MAPT-2106	cadena antisentido de 27 mer	2106 (Hs)	AUCUUUGACUUGACAUUCUUCAGGUCU	526
MAPT-2107	cadena antisentido de 27 mer	2107 (Hs)	GAUCUUGGACUUGACAUUCUUCAGGUC	527
MAPT-2108	cadena antisentido de 27 mer	2108 (Hs)	CGAUCUUGGACUUGACAUUCUUCAGGU	528
MAPT-2109	cadena	2109 (Hs)	CCGAUUUUGGACUUGACAUUCUUCAGG	529

	antisentido de 27 mer			
MAPT-2117	cadena antisentido de 27 mer	2117-2194 (Hs-Mf)	CAGUGUAGCCGAUCUUGGACUUGACAU	530
MAPT-2136	cadena antisentido de 27 mer	2136 (Hs)	GGCUGUUGCUUCAGGUUCUCAGUGGAG	531
MAPT-2137	cadena antisentido de 27 mer	2137 (Hs)	CGGCUUGUGCUUCAGGUUCUCAGUGGA	532
MAPT-2269	cadena antisentido de 27 mer	2269-2346 (Hs-Mf)	GUCAAUUGGUUUGUAGACUAUUUGCAC	533
MAPT-2270	cadena antisentido de 27 mer	2270-2347 (Hs-Mf)	GGUCAUCUGGUUUGUAGACUAUUUGCA	534
MAPT-2271	cadena antisentido de 27 mer	2271-2348 (Hs-Mf)	AGGUCUACUGGUUUGUAGACUAUUUGC	535
MAPT-2272	cadena antisentido de 27 mer	2272-2349 (Hs-Mf)	CAGGUUAACUGGUUUGUAGACUAUUUG	536
MAPT-2273	cadena antisentido de 27 mer	2273-2350 (Hs-Mf)	UCAGGUCAACUGGUUUGUAGACUAUUU	537
MAPT-2274	cadena antisentido de 27 mer	2274-2351 (Hs-Mf)	CUCAGUUCAACUGGUUUGUAGACUAUU	538
MAPT-2275	cadena antisentido de 27 mer	2275-2352 (Hs-Mf)	GCUCAUGUCAACUGGUUUGUAGACUAU	539
MAPT-2276	cadena	2276-2353	UGCUCUGGUCAACUGGUUUGUAGACUA	540

	antisentido de 27 mer	(Hs-Mf)		
MAPT-2277	cadena antisentido de 27 mer	2277-2354 (Hs-Mf)	UUGCUUAGGUCAACUGGUUUGUAGACU	541
MAPT-2278	cadena antisentido de 27 mer	2278-2355 (Hs-Mf)	CUUGCUCAGGUCAACUGGUUUGUAGAC	542
MAPT-2279	cadena antisentido de 27 mer	2279-2356 (Hs-Mf)	CCUUGUUCAGGUCAACUGGUUUGUAGA	543
MAPT-2280	cadena antisentido de 27 mer	2280-2357 (Hs-Mf)	ACCUUUCUCAGGUCAACUGGUUUGUAG	544
MAPT-2281	cadena antisentido de 27 mer	2281-2358 (Hs-Mf)	CACCUUGCUCAGGUCAACUGGUUUGUA	545
MAPT-2282	cadena antisentido de 27 mer	2282-2359 (Hs-Mf)	UCACCUUGCUCAGGUCAACUGGUUUGU	546
MAPT-2283	cadena antisentido de 27 mer	2283-2360 (Hs-Mf)	GUCACUUUGCUCAGGUCAACUGGUUUG	547
MAPT-2284	cadena antisentido de 27 mer	2284-2361 (Hs-Mf)	GGUCAUCUUGCUCAGGUCAACUGGUUU	548
MAPT-2286	cadena antisentido de 27 mer	2286-2363 (Hs-Mf)	GAGGUUACCUUGCUCAGGUCAACUGGU	549
MAPT-2288	cadena antisentido de 27 mer	2288-2365 (Hs-Mf)	UGGAGUUCACCUUGCUCAGGUCAACUG	550
MAPT-2289	cadena	2289-2366	UUGGAUGUCACCUUGCUCAGGUCAACU	551

	antisentido de 27 mer	(Hs-Mf)		
MAPT-2291	cadena antisentido de 27 mer	2291-2368 (Hs-Mf)	ACUUGUAGGUCACCUUGCUCAGGUCAA	552
MAPT-2294	cadena antisentido de 27 mer	2294-2371 (Hs-Mf)	CACACUUGGAGGUCACCUUGCUCAGGU	553
MAPT-2299	cadena antisentido de 27 mer	2299-2376 (Hs-Mf)	UGAGCUACACUUGGAGGUCACCUUGCU	554
MAPT-2300	cadena antisentido de 27 mer	2300-2377 (Hs-Mf)	AUGAGUCACACUUGGAGGUCACCUUGC	555
MAPT-2301	cadena antisentido de 27 mer	2301-2378 (Hs-Mf)	AAUGAUCCACACUUGGAGGUCACCUUG	556
MAPT-2308	cadena antisentido de 27 mer	2308-2385 (Hs-Mf)	GUUGCUUAAUGAGCCACACUUGGAGGU	557
MAPT-2316	cadena antisentido de 27 mer	2316-2393 (Hs-Mf)	UGAUGUAUGUUGCCUAAUGAGCCACAC	558
MAPT-2317	cadena antisentido de 27 mer	2317-2394 (Hs-Mf)	AUGAUUGAUGUUGCCUAAUGAGCCACA	559
MAPT-2319	cadena antisentido de 27 mer	2319-2396 (Hs-Mf)	UUAUGUUGGAUGUUGCCUAAUGAGCCA	560
MAPT-2320	cadena antisentido de 27 mer	2320-2397 (Hs-Mf)	UUUAUUAUGGAUGUUGCCUAAUGAGCC	561
MAPT-2322	cadena	2322-2399	GGUUUUUGAUGGAUGUUGCCUAAUGAG	562

	antisentido de 27 mer	(Hs-Mf)		
MAPT-2323	cadena antisentido de 27 mer	2323-2400 (Hs-Mf)	UGGUUUAUGAUGGAUGUUGCCUAAUGA	563
MAPT-2324	cadena antisentido de 27 mer	2324-2401 (Hs-Mf)	CUGGUUUAUGAUGGAUGUUGCCUAAUG	564
MAPT-2326	cadena antisentido de 27 mer	2326-2403 (Hs-Mf)	UCCUGUUUUAUGAUGGAUGUUGCCUAA	565
MAPT-2330	cadena antisentido de 27 mer	2330-2407 (Hs-Mf)	CACCUUCUGGUUUAUGAUGGAUGUUGC	566
MAPT-2356	cadena antisentido de 27 mer	2356-2433 (Hs-Mf)	CUUCUUAGAUUUUACUUCCACCUGGCC	567
MAPT-2357	cadena antisentido de 27 mer	2357-2434 (Hs-Mf)	GCUUCUCAGAUUUUACUUCCACCUGGC	568
MAPT-2358	cadena antisentido de 27 mer	2358-2435 (Hs-Mf)	AGCUUUUCAGAUUUUACUUCCACCUGG	569
MAPT-2359	cadena antisentido de 27 mer	2359-2436 (Hs-Mf)	AAGCUUCUCAGAUUUUACUUCCACCUG	570
MAPT-2360	cadena antisentido de 27 mer	2360-2437 (Hs-Mf)	CAAGCUUCUCAGAUUUUACUUCCACCU	571
MAPT-2361	cadena antisentido de 27 mer	2361-2438 (Hs-Mf)	UCAAGUUUCUCAGAUUUUACUUCCACC	572
MAPT-2362	cadena	2362-2439	GUCAAUCUUCUCAGAUUUUACUUCCAC	573

	antisentido de 27 mer	(Hs-Mf)		
MAPT-2363	cadena antisentido de 27 mer	2363-2440 (Hs-Mf)	AGUCAUGCUUCUCAGAUUUUACUUCCA	574
MAPT-2364	cadena antisentido de 27 mer	2364-2441 (Hs-Mf)	AAGUCUAGCUUCUCAGAUUUUACUUCC	575
MAPT-2365	cadena antisentido de 27 mer	2365 (Hs)	GAAGUUAAGCUUCUCAGAUUUUACUUC	576
MAPT-2372	cadena antisentido de 27 mer	2372 (Hs)	UGUCCUUGAAGUCAAGCUUCUCAGAUU	577
MAPT-2373	cadena antisentido de 27 mer	2373 (Hs)	CUGUCUUUGAAGUCAAGCUUCUCAGAU	578
MAPT-2374	cadena antisentido de 27 mer	2374 (Hs)	UCUGUUCUUGAAGUCAAGCUUCUCAGA	579
MAPT-2375	cadena antisentido de 27 mer	2375 (Hs)	CUCUGUCCUUGAAGUCAAGCUUCUCAG	580
MAPT-2376	cadena antisentido de 27 mer	2376 (Hs)	ACUCUUUCCUUGAAGUCAAGCUUCUCA	581
MAPT-2377	cadena antisentido de 27 mer	2377 (Hs)	GACUCUGUCCUUGAAGUCAAGCUUCUC	582
MAPT-2378	cadena antisentido de 27 mer	2378 (Hs)	GGACUUUGUCCUUGAAGUCAAGCUUCU	583
MAPT-2379	cadena	2379 (Hs)	UGGACUCUGUCCUUGAAGUCAAGCUUC	584

	antisentido de 27 mer			
MAPT-2380	cadena antisentido de 27 mer	2380 (Hs)	CUGGAUUCUGUCCUUGAAGUCAAGCUU	585
MAPT-2381	cadena antisentido de 27 mer	2381 (Hs)	ACUGGUCUCUGUCCUUGAAGUCAAGCU	586
MAPT-2382	cadena antisentido de 27 mer	2382 (Hs)	GACUGUACUCUGUCCUUGAAGUCAAGC	587
MAPT-2390	cadena antisentido de 27 mer	2390 (Hs)	CAAUCUUCGACUGGACUCUGUCCUUGA	588
MAPT-2391	cadena antisentido de 27 mer	2391 (Hs)	CCAAUUUUCGACUGGACUCUGUCCUUG	589
MAPT-2414	cadena antisentido de 27 mer	2414-2491 (Hs-Mf)	CGUGGUUGAUAUUGUCCAGGGACCCAA	590
MAPT-2448	cadena antisentido de 27 mer	2448-2525 (Hs-Mf)	UGGGUUUCAAUCUUUUUAUUUCCUCCG	591
MAPT-2449	cadena antisentido de 27 mer	2449-2526 (Hs-Mf)	GUGGGUUUCAAUCUUUUUAUUUCCUCC	592
MAPT-2450	cadena antisentido de 27 mer	2450-2527 (Hs-Mf)	UGUGGUUUUCAAUCUUUUUAUUUCCUC	593
MAPT-2451	cadena antisentido de 27 mer	2451-2528 (Hs-Mf)	UUGUGUGUUUCAAUCUUUUUAUUUCCU	594
MAPT-2452	cadena	2452-2529	CUUGUUGGUUUCAAUCUUUUUAUUUCC	595

	antisentido de 27 mer	(Hs-Mf)		
MAPT-2453	cadena antisentido de 27 mer	2453-2530 (Hs-Mf)	GCUUGUGGGUUUCAAUCUUUUUAUUUC	596
MAPT-2454	cadena antisentido de 27 mer	2454-2531 (Hs-Mf)	AGCUUUUGGGUUUCAAUCUUUUUAUUU	597
MAPT-2456	cadena antisentido de 27 mer	2456-2533 (Hs-Mf)	UCAGCUUGUGGGUUUCAAUCUUUUUAU	598
MAPT-2457	cadena antisentido de 27 mer	2457-2534 (Hs-Mf)	GUCAGUUUGUGGGUUUCAAUCUUUUUA	599
MAPT-2567	cadena antisentido de 27 mer	2567 (Hs)	UGGAGUAGACAUUGCUGAGAUGCCGUG	600
MAPT-2598	cadena antisentido de 27 mer	2598-2675 (Hs-Mf)	UGGGGUGAGUCUACCAUGUCGAUGCUG	601
MAPT-2657	cadena antisentido de 27 mer	2657-2734 (Hs-Mf)	CUGAUUACAAACCCUGCUUGGCCAGGG	602
MAPT-2723	cadena antisentido de 27 mer	2723-2800 (Hs-Mf)	AUUAUUCUUUUUUUUUCCACACUCUCU	603
MAPT-2724	cadena antisentido de 27 mer	2724-2801 (Hs-Mf)	CAUUAUUCUUUUUUUUUCCACACUCUC	604
MAPT-2726	cadena antisentido de 27 mer	2726-2803 (Hs-Mf)	GUCAUUAUUCUUUUUUUUUCCACACUC	605
MAPT-2784	cadena	2784-2860-1	GUGAUUAACCAAUUAACCGAACUGCGA	606

	antisentido de 27 mer	desemparejamiento (Hs-Mf)		
MAPT-2963	cadena antisentido de 27 mer	2963-3039 (Hs-Mf)	GAAAAUAGAAUCAAAAGGAAUUGCCUG	607
MAPT-3110	cadena antisentido de 27 mer	3110-3186 (Hs-Mf)	ACCAAUUUUCAAAUCCUUUGUUGCUGC	608
MAPT-3114	cadena antisentido de 27 mer	3114-3190 (Hs-Mf)	ACACAUCAAGUUUCAAAUCCUUUGUUG	609
MAPT-3116	cadena antisentido de 27 mer	3116-3192 (Hs-Mf)	GAACAUACCAAGUUUCAAAUCCUUUGU	610
MAPT-3118	cadena antisentido de 27 mer	3118-3194 (Hs-Mf)	ACGAAUACACCAAGUUUCAAAUCCUUU	611
MAPT-3158	cadena antisentido de 27 mer	3158-3234 (Hs-Mf)	UCACAUUCACACAAGGUUGACAUCGUC	612
MAPT-3503	cadena antisentido de 27 mer	3503-3576 (Hs-Mf)	UCUCAUGACAUCAAGGUCAGUCUUUUC	613
MAPT-3589	cadena antisentido de 27 mer	3589-3661 (Hs-Mf)	UCAAUUAAACAGGGUUUCUGUGGAGCA	614
MAPT-3591	cadena antisentido de 27 mer	3591-3663 (Hs-Mf)	ACUCAUUAAAACAGGGUUUCUGUGGAG	615
MAPT-3592	cadena antisentido de 27 mer	3592-3664 (Hs-Mf)	AACUCUAUAAAACAGGGUUUCUGUGGA	616

MAPT-3593	cadena antisentido de 27 mer	3593-3665 (Hs-Mf)	GAACUUAAUAAAACAGGGUUUCUGUGG	617
MAPT-3594	cadena antisentido de 27 mer	3594-3666 (Hs-Mf)	AGAACUCAAUAAAACAGGGUUUCUGUG	618
MAPT-3595	cadena antisentido de 27 mer	3595-3667 (Hs-Mf)	CAGAAUUCAAUAAAACAGGGUUUCUGU	619
MAPT-3596	cadena antisentido de 27 mer	3596-3668 (Hs-Mf)	UCAGAUCUCAAUAAAACAGGGUUUCUG	620
MAPT-3597	cadena antisentido de 27 mer	3597-3669 (Hs-Mf)	UUCAGUACUCAAUAAAACAGGGUUUCU	621
MAPT-3598	cadena antisentido de 27 mer	3598-3670 (Hs-Mf)	CUUCAUAACUCAAUAAAACAGGGUUUC	622
MAPT-3599	cadena antisentido de 27 mer	3599-3671 (Hs-Mf)	CCUUCUGAACUCAAUAAAACAGGGUUU	623
MAPT-3600	cadena antisentido de 27 mer	3600-3672 (Hs-Mf)	ACCUUUAGAACUCAAUAAAACAGGGUU	624
MAPT-3601	cadena antisentido de 27 mer	3601-3673 (Hs-Mf)	AACCUUCAGAACUCAAUAAAACAGGGU	625
MAPT-3602	cadena antisentido de 27 mer	3602-3674 (Hs-Mf)	CAACCUUCAGAACUCAAUAAAACAGGG	626
MAPT-3603	cadena antisentido de 27 mer	3603-3675 (Hs-Mf)	CCAACUUUCAGAACUCAAUAAAACAGG	627

MAPT-3605	cadena antisentido de 27 mer	3605-3677 (Hs-Mf)	UUCCAUCCUUCAGAACUCAAUAAAACA	628
MAPT-3607	cadena antisentido de 27 mer	3607-3679 (Hs-Mf)	AGUUCUAACCUUCAGAACUCAAUAAAA	629
MAPT-3609	cadena antisentido de 27 mer	3609-3681 (Hs-Mf)	GCAGUUCCAACCUUCAGAACUCAAUAA	630
MAPT-3610	cadena antisentido de 27 mer	3610-3682 (Hs-Mf)	AGCAGUUCCAACCUUCAGAACUCAAUA	631
MAPT-3677	cadena antisentido de 27 mer	3677-3749 (Hs-Mf)	CAAGUUCUUACAAAGAGAACUGGUUAG	632
MAPT-3678	cadena antisentido de 27 mer	3678-3750 (Hs-Mf)	ACAAGUCCUUACAAAGAGAACUGGUUA	633
MAPT-3679	cadena antisentido de 27 mer	3679-3751 (Hs-Mf)	CACAAUUCCUUACAAAGAGAACUGGUU	634
MAPT-3680	cadena antisentido de 27 mer	3680-3752 (Hs-Mf)	GCACAUGUCCUUACAAAGAGAACUGGU	635
MAPT-3958	cadena antisentido de 27 mer	3958-4030 (Hs-Mf)	UAAUUUCACCCUCAGUAUGGAGUAGGU	636
MAPT-3959	cadena antisentido de 27 mer	3959-4031 (Hs-Mf)	UUAAUUUCACCCUCAGUAUGGAGUAGG	637
MAPT-3960	cadena antisentido de 27 mer	3960-4032 (Hs-Mf)	CUUAAUUUCACCCUCAGUAUGGAGUAG	638

MAPT-3961	cadena antisentido de 27 mer	3961-4033 (Hs-Mf)	CCUUAUUUUCACCCUCAGUAUGGAGUA	639
MAPT-3965	cadena antisentido de 27 mer	3965-4037 (Hs-Mf)	CUUCCUUUAAUUUCACCCUCAGUAUGG	640
MAPT-3970	cadena antisentido de 27 mer	3970-4042 (Hs-Mf)	UUUGCUUUCCCUUAAUUUCACCCUCAG	641
MAPT-4146	cadena antisentido de 27 mer	4146-4218 (Hs-Mf)	UCCAUUUCAACAAGGCAGAAACACCUA	642
MAPT-4474	cadena antisentido de 27 mer	4474-4545 (Hs-Mf)	CUAUGUAUAUGUUCAGCUGCUCCAGCA	643
MAPT-4475	cadena antisentido de 27 mer	4475-4546 (Hs-Mf)	UCUAUUUAUAUGUUCAGCUGCUCCAGC	644
MAPT-4477	cadena antisentido de 27 mer	4477-4548 (Hs-Mf)	CAUCUUUGUAUAUGUUCAGCUGCUCCA	645
MAPT-4478	cadena antisentido de 27 mer	4478-4549 (Hs-Mf)	ACAUCUAUGUAUAUGUUCAGCUGCUCC	646
MAPT-4479	cadena antisentido de 27 mer	4479-4550 (Hs-Mf)	AACAUUUAUGUAUAUGUUCAGCUGCUC	647
MAPT-4480	cadena antisentido de 27 mer	4480-4551 (Hs-Mf)	CAACAUCUAUGUAUAUGUUCAGCUGCU	648
MAPT-4481	cadena antisentido de 27 mer	4481-4552 (Hs-Mf)	GCAACUUCUAUGUAUAUGUUCAGCUGC	649

MAPT-4482	cadena antisentido de 27 mer	4482-4553 (Hs-Mf)	GGCAAUAUCUAUGUAUAUGUUCAGCUG	650
MAPT-4485	cadena antisentido de 27 mer	4485-4556 (Hs-Mf)	CAGGGUAACAUCUAUGUAUAUGUUCAG	651
MAPT-4486	cadena antisentido de 27 mer	4486-4557 (Hs-Mf)	GCAGGUCAACAUCUAUGUAUAUGUUCA	652
MAPT-4532	cadena antisentido de 27 mer	4532 (Hs)	AAACAUACAAAUCCAACUACAACUCAA	653
MAPT-4533	cadena antisentido de 27 mer	4533 (Hs)	UAAACUGACAAAUCCAACUACAACUCA	654
MAPT-4539	cadena antisentido de 27 mer	4539-4610 (Hs-Mf)	CAAGCUUAAACAGACAAAUCCAACUAC	655
MAPT-4540	cadena antisentido de 27 mer	4540-4611 (Hs-Mf)	CCAAGUAUAAACAGACAAAUCCAACUA	656
MAPT-4541	cadena antisentido de 27 mer	4541-4612 (Hs-Mf)	UCCAAUCAUAAACAGACAAAUCCAACU	657
MAPT-4543	cadena antisentido de 27 mer	4543-4614 (Hs-Mf)	AAUCCUAGCAUAAACAGACAAAUCCAA	658
MAPT-4544	cadena antisentido de 27 mer	4544-4615 (Hs-Mf)	GAAUCUAAGCAUAAACAGACAAAUCCA	659
MAPT-4545	cadena antisentido de 27 mer	4545-4616 (Hs-Mf)	UGAAUUCAAGCAUAAACAGACAAAUCC	660

MAPT-4546	cadena antisentido de 27 mer	4546-4617 (Hs-Mf)	GUGAAUCCAAGCAUAAACAGACAAAUC	661
MAPT-4547	cadena antisentido de 27 mer	4547-4618 (Hs-Mf)	GGUGAUUCCAAGCAUAAACAGACAAAU	662
MAPT-4548	cadena antisentido de 27 mer	4548-4619 (Hs-Mf)	UGGUGUAUCCAAGCAUAAACAGACAAA	663
MAPT-4549	cadena antisentido de 27 mer	4549-4620 (Hs-Mf)	CUGGUUAAUCCAAGCAUAAACAGACAA	664
MAPT-4550	cadena antisentido de 27 mer	4550-4621 (Hs-Mf)	UCUGGUGAAUCCAAGCAUAAACAGACA	665
MAPT-4551	cadena antisentido de 27 mer	4551-4622 (Hs-Mf)	CUCUGUUGAAUCCAAGCAUAAACAGAC	666
MAPT-4552	cadena antisentido de 27 mer	4552-4623 (Hs-Mf)	ACUCUUGUGAAUCCAAGCAUAAACAGA	667
MAPT-4554	cadena antisentido de 27 mer	4554-4625 (Hs-Mf)	UCACUUUGGUGAAUCCAAGCAUAAACA	668
MAPT-4556	cadena antisentido de 27 mer	4556-4627 (Hs-Mf)	AGUCAUUCUGGUGAAUCCAAGCAUAAA	669
MAPT-4557	cadena antisentido de 27 mer	4557-4628 (Hs-Mf)	UAGUCUCUCUGGUGAAUCCAAGCAUAA	670
MAPT-4558	cadena antisentido de 27 mer	4558-4629 (Hs-Mf)	AUAGUUACUCUGGUGAAUCCAAGCAUA	671

MAPT-4559	cadena antisentido de 27 mer	4559-4630 (Hs-Mf)	CAUAGUCACUCUGGUGAAUCCAAGCAU	672
MAPT-4560	cadena antisentido de 27 mer	4560-4631 (Hs-Mf)	UCAUAUUCACUCUGGUGAAUCCAAGCA	673
MAPT-4561	cadena antisentido de 27 mer	4561-4632 (Hs-Mf)	AUCAUUGUCACUCUGGUGAAUCCAAGC	674
MAPT-4562	cadena antisentido de 27 mer	4562-4633 (Hs-Mf)	UAUCAUAGUCACUCUGGUGAAUCCAAG	675
MAPT-4563	cadena antisentido de 27 mer	4563-4634 (Hs-Mf)	CUAUCUUAGUCACUCUGGUGAAUCCAA	676
MAPT-4564	cadena antisentido de 27 mer	4564-4635 (Hs-Mf)	ACUAUUAUAGUCACUCUGGUGAAUCCA	677
MAPT-4615	cadena antisentido de 27 mer	4615-4687 (Hs-Mf)	UACAAUCAUUUCAAGAUACAUGCGUCC	678
MAPT-4616	cadena antisentido de 27 mer	4616-4688 (Hs-Mf)	UUACAUGCAUUUCAAGAUACAUGCGUC	679
MAPT-4617	cadena antisentido de 27 mer	4617-4689 (Hs-Mf)	UUUACUAGCAUUUCAAGAUACAUGCGU	680
MAPT-4618	cadena antisentido de 27 mer	4618-4690 (Hs-Mf)	CUUUAUAAGCAUUUCAAGAUACAUGCG	681
MAPT-4619	cadena antisentido de 27 mer	4619-4691 (Hs-Mf)	UCUUUUCAAGCAUUUCAAGAUACAUGC	682

MAPT-4620	cadena antisentido de 27 mer	4620-4692 (Hs-Mf)	CUCUUUACAAGCAUUUCAAGAUACAUG	683
MAPT-4621	cadena antisentido de 27 mer	4621-4693 (Hs-Mf)	CCUCUUUACAAGCAUUUCAAGAUACAU	684
MAPT-4622	cadena antisentido de 27 mer	4622-4694 (Hs-Mf)	ACCUCUUUACAAGCAUUUCAAGAUACA	685
MAPT-4623	cadena antisentido de 27 mer	4623-4695 (Hs-Mf)	AACCUUUUUACAAGCAUUUCAAGAUAC	686
MAPT-4625	cadena antisentido de 27 mer	4625-4697 (Hs-Mf)	GAAACUUCUUUACAAGCAUUUCAAGAU	687
MAPT-4627	cadena antisentido de 27 mer	4627-4699 (Hs-Mf)	UAGAAUCCUCUUUACAAGCAUUUCAAG	688
MAPT-4628	cadena antisentido de 27 mer	4628-4700 (Hs-Mf)	UUAGAUACCUCUUUACAAGCAUUUCAA	689
MAPT-4629	cadena antisentido de 27 mer	4629-4701 (Hs-Mf)	GUUAGUAACCUCUUUACAAGCAUUUCA	690
MAPT-4630	cadena antisentido de 27 mer	4630-4702 (Hs-Mf)	GGUUAUAAACCUCUUUACAAGCAUUUC	691
MAPT-4632	cadena antisentido de 27 mer	4632-4704 (Hs-Mf)	UGGGUUAGAAACCUCUUUACAAGCAUU	692
MAPT-4633	cadena antisentido de 27 mer	4633-4705 (Hs-Mf)	GUGGGUUAGAAACCUCUUUACAAGCAU	693

MAPT-4825	cadena antisentido de 27 mer	4825-4897 (Hs-Mf)	AUCAUUGCUUCAGUCCUAAUCCUGUGC	694
MAPT-4828	cadena antisentido de 27 mer	4828-4900 (Hs-Mf)	GACAUUAUCGCUUCAGUCCUAAUCCUG	695
MAPT-5682	cadena antisentido de 27 mer	5682-5743 (Hs-Mf)	CUGAAUAGCAGGGCACAAGAACUUCAG	696
MAPT-5958	cadena antisentido de 27 mer	5958 (Hs)	UAUUGUUAAAGUGAGUCAGCAGCUUGA	697
MAPT-5959	cadena antisentido de 27 mer	5959 (Hs)	CUAUUUAUAAAGUGAGUCAGCAGCUUG	698
MAPT-5961	cadena antisentido de 27 mer	5961 (Hs)	AACUAUUGAUAAAGUGAGUCAGCAGCU	699
MAPT-5963	cadena antisentido de 27 mer	5963 (Hs)	GGAACUAUUGAUAAAGUGAGUCAGCAG	700
MAPT-5964	cadena antisentido de 27 mer	5964 (Hs)	UGGAAUUAUUGAUAAAGUGAGUCAGCA	701
MAPT-5965	cadena antisentido de 27 mer	5965 (Hs)	AUGGAACUAUUGAUAAAGUGAGUCAGC	702
MAPT-5966	cadena antisentido de 27 mer	5966-6021 (Hs-Mf)	AAUGGUACUAUUGAUAAAGUGAGUCAG	703
MAPT-5967	cadena antisentido de 27 mer	5967-6022 (Hs-Mf)	AAAUGUAACUAUUGAUAAAGUGAGUCA	704

MAPT-5968	cadena antisentido de 27 mer	5968-6023 (Hs-Mf)	UAAAUUGAACUAUUGAUAAAGUGAGUC	705
MAPT-6006	cadena antisentido de 27 mer	6006-6061 (Hs-Mf)	AUAGCUAACAGGAUACAGUCUCACCAC	706
MAPT-6007	cadena antisentido de 27 mer	6007-6062 (Hs-Mf)	AAUAGUAAACAGGAUACAGUCUCACCA	707
MAPT-6008	cadena antisentido de 27 mer	6008-6063 (Hs-Mf)	CAAUAUCAAACAGGAUACAGUCUCACC	708
MAPT-6009	cadena antisentido de 27 mer	6009-6064 (Hs-Mf)	GCAAUUGCAAACAGGAUACAGUCUCAC	709
MAPT-6010	cadena antisentido de 27 mer	6010-6065 (Hs-Mf)	AGCAAUAGCAAACAGGAUACAGUCUCA	710
MAPT-6011	cadena antisentido de 27 mer	6011-6066 (Hs-Mf)	AAGCAUUAGCAAACAGGAUACAGUCUC	711
MAPT-6012	cadena antisentido de 27 mer	6012-6067 (Hs-Mf)	CAAGCUAUAGCAAACAGGAUACAGUCU	712
MAPT-6013	cadena antisentido de 27 mer	6013-6068 (Hs-Mf)	ACAAGUAAUAGCAAACAGGAUACAGUC	713
MAPT-6014	cadena antisentido de 27 mer	6014-6069 (Hs-Mf)	AACAAUCAAUAGCAAACAGGAUACAGU	714
MAPT-6015	cadena antisentido de 27 mer	6015-6070 (Hs-Mf)	CAACAUGCAAUAGCAAACAGGAUACAG	715

MAPT-6017	cadena antisentido de 27 mer	6017-6072 (Hs-Mf)	CACAAUAAGCAAUAGCAAACAGGAUAC	716
MAPT-6119	cadena antisentido de 27 mer	6119-6174 (Hs-Mf)	GAAAUUAUGAAAAGGGUUACGAGGCAG	717
MAPT-6628	cadena antisentido de 27 mer	6628-6689 (Hs-Mf)	UAGUCUUGCUCAACAUGGCAAACUCAU	718
MAPT-6629	cadena antisentido de 27 mer	6629-6690 (Hs-Mf)	AUAGUUCUGCUCAACAUGGCAAACUCA	719
MAPT-6631	cadena antisentido de 27 mer	6631-6692 (Hs-Mf)	AAAUAUUCCUGCUCAACAUGGCAAACU	720
MAPT-6672	cadena antisentido de 27 mer	6672-6733 (Hs-Mf)	CUCAGUAUUACCGAAGAAAUCAUGGGA	721
MAPT-6731	cadena antisentido de 27 mer	6731 (Hs)	AUAUAUACAUUCACAGACAGAAAGCUA	722
MAPT-6732	cadena antisentido de 27 mer	6732 (Hs)	UAUAUUGACAUUCACAGACAGAAAGCU	723
MAPT-6738	cadena antisentido de 27 mer	6738-6799 (Hs-Mf)	AUACAUUAUAUAGACAUUCACAGACAG	724
MAPT-6739	cadena antisentido de 27 mer	6739-6800 (Hs-Mf)	AAUACUCUAUAUAGACAUUCACAGACA	725
MAPT-6740	cadena antisentido de 27 mer	6740-6801 (Hs-Mf)	CAAUAUACUAUAUAGACAUUCACAGAC	726

MAPT-6741	cadena antisentido de 27 mer	6741-6802 (Hs-Mf)	ACAAUUCACUAUAUAGACAUUCACAGA	727
MAPT-6742	cadena antisentido de 27 mer	6742-6803 (Hs-Mf)	CACAAUACACUAUAUAGACAUUCACAG	728
MAPT-6743	cadena antisentido de 27 mer	6743-6804 (Hs-Mf)	ACACAUUACACUAUAUAGACAUUCACA	729
MAPT-6745	cadena antisentido de 27 mer	6745-6806 (Hs-Mf)	ACACAUAAUACACUAUAUAGACAUUCA	730
MAPT-6748	cadena antisentido de 27 mer	6748-6809 (Hs-Mf)	AAAACUCACAAUACACUAUAUAGACAU	731
MAPT-6749	cadena antisentido de 27 mer	6749-6810 (Hs-Mf)	UAAAAUACACAAUACACUAUAUAGACA	732
MAPT-6750	cadena antisentido de 27 mer	6750-6811 (Hs-Mf)	UUAAAUCACACAAUACACUAUAUAGAC	733
MAPT-6751	cadena antisentido de 27 mer	6751-6812 (Hs-Mf)	GUUAAUACACACAAUACACUAUAUAGA	734
MAPT-6752	cadena antisentido de 27 mer	6752-6813 (Hs-Mf)	UGUUAUAACACACAAUACACUAUAUAG	735
MAPT-6753	cadena antisentido de 27 mer	6753-6814 (Hs-Mf)	UUGUUUAAACACACAAUACACUAUAUA	736
MAPT-6754	cadena antisentido de 27 mer	6754-6815 (Hs-Mf)	UUUGUUAAAACACACAAUACACUAUAU	737

MAPT-6755	cadena antisentido de 27 mer	6755-6816 (Hs-Mf)	AUUUGUUAAAACACACAAUACACUAUA	738
MAPT-6756	cadena antisentido de 27 mer	6756-6817 (Hs-Mf)	CAUUUUUUAAAACACACAAUACACUAU	739
MAPT-6757	cadena antisentido de 27 mer	6757-6818 (Hs-Mf)	UCAUUUGUUAAAACACACAAUACACUA	740
MAPT-6758	cadena antisentido de 27 mer	6758-6819 (Hs-Mf)	AUCAUUUGUUAAAACACACAAUACACU	741
MAPT-6759	cadena antisentido de 27 mer	6759-6820 (Hs-Mf)	AAUCAUUUGUUAAAACACACAAUACAC	742
MAPT-6760	cadena antisentido de 27 mer	6760-6821 (Hs-Mf)	AAAUCUUUUGUUAAAACACACAAUACA	743
MAPT-6761	cadena antisentido de 27 mer	6761-6822 (Hs-Mf)	UAAAUUAUUUGUUAAAACACACAAUAC	744
MAPT-6762	cadena antisentido de 27 mer	6762-6823 (Hs-Mf)	GUAAAUCAUUUGUUAAAACACACAAUA	745
MAPT-6763	cadena antisentido de 27 mer	6763-6824 (Hs-Mf)	UGUAAUUCAUUUGUUAAAACACACAAU	746
MAPT-6764	cadena antisentido de 27 mer	6764-6825 (Hs-Mf)	GUGUAUAUCAUUUGUUAAAACACACAA	747
MAPT-6765	cadena antisentido de 27 mer	6765-6826 (Hs-Mf)	AGUGUUAAUCAUUUGUUAAAACACACA	748

MAPT-6766	cadena antisentido de 27 mer	6766-6827 (Hs-Mf)	CAGUGUAAAUCAUUUGUUAAAACACAC	749
MAPT-6767	cadena antisentido de 27 mer	6767-6828 (Hs-Mf)	UCAGUUUAAAUCAUUUGUUAAAACACA	750
MAPT-6768	cadena antisentido de 27 mer	6768-6829 (Hs-Mf)	GUCAGUGUAAAUCAUUUGUUAAAACAC	751
MAPT-6769	cadena antisentido de 27 mer	6769-6830 (Hs-Mf)	AGUCAUUGUAAAUCAUUUGUUAAAACA	752
MAPT-6772	cadena antisentido de 27 mer	6772-6833 (Hs-Mf)	AACAGUCAGUGUAAAUCAUUUGUUAAA	753
MAPT-6773	cadena antisentido de 27 mer	6773-6834 (Hs-Mf)	CAACAUUCAGUGUAAAUCAUUUGUUAA	754
MAPT-6774	cadena antisentido de 27 mer	6774-6835 (Hs-Mf)	GCAACUGUCAGUGUAAAUCAUUUGUUA	755
MAPT-6775	cadena antisentido de 27 mer	6775-6836 (Hs-Mf)	AGCAAUAGUCAGUGUAAAUCAUUUGUU	756
MAPT-6777	cadena antisentido de 27 mer	6777-6838 (Hs-Mf)	ACAGCUACAGUCAGUGUAAAUCAUUUG	757
MAPT-6778	cadena antisentido de 27 mer	6778-6839 (Hs-Mf)	UACAGUAACAGUCAGUGUAAAUCAUUU	758
MAPT-6779	cadena antisentido de 27 mer	6779-6840 (Hs-Mf)	UUACAUCAACAGUCAGUGUAAAUCAUU	759

MAPT-6780	cadena antisentido de 27 mer	6780-6841 (Hs-Mf)	UUUACUGCAACAGUCAGUGUAAAUCAU	760
MAPT-6781	cadena antisentido de 27 mer	6781 (Hs)	UUUUAUAGCAACAGUCAGUGUAAAUCA	761
MAPT-6789	cadena antisentido de 27 mer	6789 (Hs)	AAAUUUACUUUUACAGCAACAGUCAGU	762
MAPT-6792	cadena antisentido de 27 mer	6792 (Hs)	UCCAAUUUCACUUUUACAGCAACAGUC	763
MAPT-6793	cadena antisentido de 27 mer	6793 (Hs)	UUCCAUAUUCACUUUUACAGCAACAGU	764
MAPT-6795	cadena antisentido de 27 mer	6795 (Hs)	AUUUCUAAAUUCACUUUUACAGCAACA	765
MAPT-6796	cadena antisentido de 27 mer	6796 (Hs)	UAUUUUCAAAUUCACUUUUACAGCAAC	766
MAPT-6797	cadena antisentido de 27 mer	6797 (Hs)	UUAUUUCCAAAUUCACUUUUACAGCAA	767
MAPT-6798	cadena antisentido de 27 mer	6798 (Hs)	UUUAUUUCCAAAUUCACUUUUACAGCA	768
MAPT-2456	cadena de sentido de 36mer no modificada	2456-2533 (Hs-Mf)	AAAAAGAUUGAAACCCACAAGCAGCCGAAAGGCUGC	769
MAPT-2567	cadena de sentido de	2567 (Hs)	CGGCAUCUCAGCAAUGUCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	770

	36mer no modificada			
MAPT-2723	cadena de sentido de 36mer no modificada	2723-2800 (Hs-Mf)	AGAGUGUGGAAAAAAAAAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	771
MAPT-0690	cadena de sentido de 36mer no modificada	690-455 (Hs-Mf)	AAGACGAAGCUGCUGGUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	772
MAPT-1494	cadena de sentido de 36mer no modificada	1494-1571 (Hs-Mf)	AAGACGGGACUGGAAGCGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	773
MAPT-1733	cadena de sentido de 36mer no modificada	1733 (Hs)	GAUGGUAAAACGAAGAUCGAGCAGCCGAAAGGCUGC	774
MAPT-2273	cadena de sentido de 36mer no modificada	2273-2350 (Hs-Mf)	AUAGUCUACAAACCAGUUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	775
MAPT-2274	cadena de sentido de 36mer no modificada	2274-2351 (Hs-Mf)	UAGUCUACAAACCAGUUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	776
MAPT-2276	cadena de sentido de 36mer no modificada	2276-2353 (Hs-Mf)	GUCUACAAACCAGUUGACCAGCAGCCGAAAGGCUGC	777
MAPT-2301	cadena de sentido de 36mer no	2301-2378 (Hs-Mf)	AGGUGACCUCCAAGUGUGGAGCAGCCGAAAGGCUGC	778

	modificada			
MAPT-2347	cadena de sentido de 36mer no modificada	2347-2424-1172 (Hs-Mf-Mm)	AGGAGGUGGCCAGGUGGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	779
MAPT-2357	cadena de sentido de 36mer no modificada	2357-2434 (Hs-Mf)	CAGGUGGAAGUAAAAUCUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	780
MAPT-2358	cadena de sentido de 36mer no modificada	2358-2435 (Hs-Mf)	AGGUGGAAGUAAAAUCUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	781
MAPT-2364	cadena de sentido de 36mer no modificada	2364-2441 (Hs-Mf)	AAGUAAAAUCUGAGAAGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	782
MAPT-2378	cadena de sentido de 36mer no modificada	2378 (Hs)	AAGCUUGACUUCAAGGACAAGCAGCCGAAAGGCUGC	783
MAPT-2459	cadena de sentido de 36mer no modificada	2459-2536-1284 (Hs-Mf-Mm)	AAGAUUGAAACCCACAAGCAGCAGCCGAAAGGCUGC	784
MAPT-2461	cadena de sentido de 36mer no modificada	2461-2538-1286 (Hs-Mf-Mm)	GAUUGAAACCCACAAGCUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	785
MAPT-2460	cadena de sentido de 36mer no modificada	2460-2537-1285 (Hs-Mf-Mm)	AGAUUGAAACCCACAAGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	786

MAPT-1479	cadena de sentido de 36mer no modificada	1479-1556 (Hs-Mf)	UGGUCAGUAAAAGCAAAGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	787
MAPT-1505	cadena de sentido de 36mer no modificada	1505-1582 (Hs-Mf)	GGAAGCGAUGACAAAAAAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	788
MAPT-2096	cadena de sentido de 36mer no modificada	2096-2173 (Hs-Mf)	CCCAUGCCAGACCUGAAGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	789
MAPT-2270	cadena de sentido de 36mer no modificada	2270-2347 (Hs-Mf)	CAAAUAGUCUACAAACCAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	790
MAPT-2279	cadena de sentido de 36mer no modificada	2279-2356 (Hs-Mf)	UACAAACCAGUUGACCUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	791
MAPT-2281	cadena de sentido de 36mer no modificada	2281-2358 (Hs-Mf)	CAAACCAGUUGACCUGAGCAGCAGCCGAAAGGCUGC	792
MAPT-2284	cadena de sentido de 36mer no modificada	2284-2361 (Hs-Mf)	ACCAGUUGACCUGAGCAAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	793
MAPT-2299	cadena de sentido de 36mer no modificada	2299-2376 (Hs-Mf)	CAAGGUGACCUCCAAGUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	794
MAPT-2376	cadena de	2376 (Hs)	AGAAGCUUGACUUCAAGGAAGCAGCCGA	795

	sentido de 36mer no modificada		AAGGCUGC	
MAPT-2379	cadena de sentido de 36mer no modificada	2379 (Hs)	AGCUUGACUUCAAGGACAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	796
MAPT-2382	cadena de sentido de 36mer no modificada	2382 (Hs)	UUGACUUCAAGGACAGAGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	797
MAPT-2449	cadena de sentido de 36mer no modificada	2449-2526 (Hs-Mf)	AGGAAAUAAAAAGAUUGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	798
MAPT-2450	cadena de sentido de 36mer no modificada	2450-2527 (Hs-Mf)	GGAAAUAAAAAGAUUGAAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	799
MAPT-2451	cadena de sentido de 36mer no modificada	2451-2528 (Hs-Mf)	GAAAUAAAAAGAUUGAAACAGCAGCCGAAAGGCUGC	800
MAPT-2452	cadena de sentido de 36mer no modificada	2452-2529 (Hs-Mf)	AAAUAAAAAGAUUGAAACCAGCAGCCGAAAGGCUGC	801
MAPT-2453	cadena de sentido de 36mer no modificada	2453-2530 (Hs-Mf)	AAUAAAAAGAUUGAAACCCAGCAGCCGAAAGGCUGC	802
MAPT-2454	cadena de sentido de	2454-2531 (Hs-Mf)	AUAAAAAGAUUGAAACCCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	803

	36mer no modificada			
MAPT-2456	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2456-2533 (Hs-Mf)	UUGUGGGUUUCAAUCUUUUUGG	804
MAPT-2567	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2567 (Hs)	UAGACAUUGCUGAGAUGCCGGG	805
MAPT-2723	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2723-2800 (Hs-Mf)	UCUUUUUUUUUCCACACUCUGG	806
MAPT-0690	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	690-455 (Hs-Mf)	UUGACCAGCAGCUUCGUCUUGG	807
MAPT-1494	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	1494-1571 (Hs-Mf)	UUCGCUUCCAGUCCCGUCUUGG	808
MAPT-1733	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	1733 (Hs)	UCGAUCUUCGUUUUACCAUCGG	809
MAPT-2273	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2273-2350 (Hs-Mf)	UCAACUGGUUUGUAGACUAUGG	810
MAPT-2274	cadena antisentido de 22 mer	2274-2351 (Hs-Mf)	UUCAACUGGUUUGUAGACUAGG	811

	sin modificar			
MAPT-2276	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2276-2353 (Hs-Mf)	UGGUCAACUGGUUUGUAGACGG	812
MAPT-2301	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2301-2378 (Hs-Mf)	UCCACACUUGGAGGUCACCUGG	813
MAPT-2347	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2347-2424-1172 (Hs-Mf-Mm)	UUUCCACCUGGCCACCUCCUGG	814
MAPT-2357	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2357-2434 (Hs-Mf)	UCAGAUUUUACUUCCACCUGGG	815
MAPT-2358	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2358-2435 (Hs-Mf)	UUCAGAUUUUACUUCCACCUGG	816
MAPT-2364	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2364-2441 (Hs-Mf)	UAGCUUCUCAGAUUUUACUUGG	817
MAPT-2378	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2378 (Hs)	UUGUCCUUGAAGUCAAGCUUGG	818
MAPT-2459	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2459-2536-1284 (Hs-Mf-Mm)	UGCUUGUGGGUUUCAAUCUUGG	819

MAPT-2461	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2461-2538-1286 (Hs-Mf-Mm)	UCAGCUUGUGGGUUUCAAUCGG	820
MAPT-2460	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2460-2537-1285 (Hs-Mf-Mm)	UAGCUUGUGGGUUUCAAUCUGG	821
MAPT-1479	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	1479-1556 (Hs-Mf)	UUCUUUGCUUUUACUGACCAGG	822
MAPT-1505	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	1505-1582 (Hs-Mf)	UCUUUUUUGUCAUCGCUUCCGG	823
MAPT-2096	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2096-2173 (Hs-Mf)	UUCUUCAGGUCUGGCAUGGGGG	824
MAPT-2270	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2270-2347 (Hs-Mf)	UCUGGUUUGUAGACUAUUUGGG	825
MAPT-2279	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2279-2356 (Hs-Mf)	UUCAGGUCAACUGGUUUGUAGG	826
MAPT-2281	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2281-2358 (Hs-Mf)	UGCUCAGGUCAACUGGUUUGGG	827
MAPT-2284	cadena	2284-2361	UCUUGCUCAGGUCAACUGGUGG	828

	antisentido de 22 mer sin modificar	(Hs-Mf)		
MAPT-2299	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2299-2376 (Hs-Mf)	UACACUUGGAGGUCACCUUGGG	829
MAPT-2376	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2376 (Hs)	UUCCUUGAAGUCAAGCUUCUGG	830
MAPT-2379	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2379 (Hs)	UCUGUCCUUGAAGUCAAGCUGG	831
MAPT-2382	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2382 (Hs)	UACUCUGUCCUUGAAGUCAAGG	832
MAPT-2449	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2449-2526 (Hs-Mf)	UUUCAAUCUUUUUAUUUCCUGG	833
MAPT-2450	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2450-2527 (Hs-Mf)	UUUUCAAUCUUUUUAUUUCCGG	834
MAPT-2451	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2451-2528 (Hs-Mf)	UGUUUCAAUCUUUUUAUUUCGG	835
MAPT-2452	cadena antisentido	2452-2529 (Hs-Mf)	UGGUUUCAAUCUUUUUAUUUGG	836

	de 22 mer sin modificar			
MAPT-2453	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2453-2530 (Hs-Mf)	UGGGUUUCAAUCUUUUUAUUGG	837
MAPT-2454	cadena antisentido de 22 mer sin modificar	2454-2531 (Hs-Mf)	UUGGGUUUCAAUCUUUUUAUGG	838
MAPT-2456	cadena de sentido de 36mer modificada	2456-2533 (Hs-Mf)	[mAs][mA][fA][mA][fA][mG][mA][fU][mU][fG][mA][fA][fA][mC][fC][mC][fA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	839
MAPT-2567	cadena de sentido de 36mer modificada	2567 (Hs)	[mCs][mG][fG][mC][fA][mU][mC][fU][mC][fA][mG][fC][fA][mA][fU][mG][fU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	840
MAPT-2723	cadena de sentido de 36mer modificada	2723-2800 (Hs-Mf)	[mAs][mG][fA][mG][fU][mG][mU][fG][mG][fA][mA][fA][fA][mA][fA][mA][fA][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	841
MAPT-0690	cadena de sentido de 36mer modificada	690-455 (Hs-Mf)	[mAs][mA][fG][mA][fC][mG][mA][fA][mG][fC][mU][fG][fC][mU][fG][mG][fU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	842
MAPT-1494	cadena de sentido de 36mer	1494-1571 (Hs-Mf)	[mAs][mA][fG][mA][fC][mG][mG][fG][mA][fC][mU][fG][fG][mA][fA][mG][fC][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-	843

	modificada		GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
MAPT-1733	cadena de sentido de 36mer modificada	1733 (Hs)	[mGs][mA][fU][mG][fG][mU][mA][fA][mA][fA][mC][fG][fA][mA][fG][mA][fU][mC][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	844
MAPT-2273	cadena de sentido de 36mer modificada	2273-2350 (Hs-Mf)	[mAs][mU][fA][mG][fU][mC][mU][fA][mC][fA][mA][fA][fC][mC][fA][mG][fU][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	845
MAPT-2274	cadena de sentido de 36mer modificada	2274-2351 (Hs-Mf)	[mUs][mA][fG][mU][fC][mU][mA][fC][mA][fA][mA][fC][fC][mA][fG][mU][fU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	846
MAPT-2276	cadena de sentido de 36mer modificada	2276-2353 (Hs-Mf)	[mGs][mU][fC][mU][fA][mC][mA][fA][mA][fC][mC][fA][fG][mU][fU][mG][fA][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	847
MAPT-2301	cadena de sentido de 36mer modificada	2301-2378 (Hs-Mf)	[mAs][mG][fG][mU][fG][mA][mC][fC][mU][fC][mC][fA][fA][mG][fU][mG][fU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	848
MAPT-2347	cadena de sentido de 36mer modificada	2347-2424-1172 (Hs-Mf-Mm)	[mAs][mG][fG][mA][fG][mG][mU][fG][mG][fC][mC][fA][fG][mG][fU][mG][fG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	849
MAPT-2357	cadena de	2357-2434	[mCs][mA][fG][mG][fU][mG][mG][fA][mA][fG][	850

	sentido de 36mer modificada	(Hs-Mf)	mU][fA][fA][mA][fA][mU][fC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
MAPT-2358	cadena de sentido de 36mer modificada	2358-2435 (Hs-Mf)	[mAs][mG][fG][mU][fG][mG][mA][fA][mG][fU][mA][fA][fA][mA][fU][mC][fU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	851
MAPT-2364	cadena de sentido de 36mer modificada	2364-2441 (Hs-Mf)	[mAs][mA][fG][mU][fA][mA][mA][fA][mU][fC][mU][fG][fA][mG][fA][mA][fG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	852
MAPT-2378	cadena de sentido de 36mer modificada	2378 (Hs)	[mAs][mA][fG][mC][fU][mU][mG][fA][mC][fU][mU][fC][fA][mA][fG][mG][fA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	853
MAPT-2459	cadena de sentido de 36mer modificada	2459-2536-1284 (Hs-Mf-Mm)	[mAs][mA][fG][mA][fU][mU][mG][fA][mA][fA][mC][fC][fC][mA][fC][mA][fA][mG][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	854
MAPT-2461	cadena de sentido de 36mer modificada	2461-2538-1286 (Hs-Mf-Mm)	[mGs][mA][fU][mU][fG][mA][mA][fA][mC][fC][mC][fA][fC][mA][fA][mG][fC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	855
MAPT-2460	cadena de sentido de 36mer modificada	2460-2537-1285 (Hs-Mf-Mm)	[mAs][mG][mA][mU][mU][mG][mA][fA][fA][fC][fC][mC][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	856

			GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
MAPT-1479	cadena de sentido de 36mer modificada	1479-1556 (Hs-Mf)	[mUs][mG][fG][mU][fC][mA][mG][fU][mA][fA][mA][fA][fG][mC][fA][mA][fA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	857
MAPT-1505	cadena de sentido de 36mer modificada	1505-1582 (Hs-Mf)	[mGs][mG][fA][mA][fG][mC][mG][fA][mU][fG][mA][fC][fA][mA][fA][mA][fA][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	858
MAPT-2096	cadena de sentido de 36mer modificada	2096-2173 (Hs-Mf)	[mCs][mC][fC][mA][fU][mG][mC][fC][mA][fG][mA][fC][fC][mU][fG][mA][fA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	859
MAPT-2270	cadena de sentido de 36mer modificada	2270-2347 (Hs-Mf)	[mCs][mA][fA][mA][fU][mA][mG][fU][mC][fU][mA][fC][fA][mA][fA][mC][fC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	860
MAPT-2279	cadena de sentido de 36mer modificada	2279-2356 (Hs-Mf)	[mUs][mA][fC][mA][fA][mA][mC][fC][mA][fG][mU][fU][fG][mA][fC][mC][fU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	861
MAPT-2281	cadena de sentido de 36mer modificada	2281-2358 (Hs-Mf)	[mCs][mA][fA][mA][fC][mC][mA][fG][mU][fU][mG][fA][fC][mC][fU][mG][fA][mG][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	862
MAPT-2284	cadena de sentido de	2284-2361 (Hs-Mf)	[mAs][mC][fC][mA][fG][mU][mU][fG][mA][fC][mC][fU][fG][mA][fG][mC][fA][mA][mG][mA][m	863

	36mer modificada		G][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	
MAPT-2299	cadena de sentido de 36mer modificada	2299-2376 (Hs-Mf)	[mCs][mA][fA][mG][fG][mU][mG][fA][mC][fC][mU][fC][fC][mA][fA][mG][fU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	864
MAPT-2376	cadena de sentido de 36mer modificada	2376 (Hs)	[mAs][mG][fA][mA][fG][mC][mU][fU][mG][fA][mC][fU][fU][mC][fA][mA][fG][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	865
MAPT-2379	cadena de sentido de 36mer modificada	2379 (Hs)	[mAs][mG][fC][mU][fU][mG][mA][fC][mU][fU][mC][fA][fA][mG][fG][mA][fC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	866
MAPT-2382	cadena de sentido de 36mer modificada	2382 (Hs)	[mUs][mU][fG][mA][fC][mU][mU][fC][mA][fA][mG][fG][fA][mC][fA][mG][fA][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	867
MAPT-2449	cadena de sentido de 36mer modificada	2449-2526 (Hs-Mf)	[mAs][mG][fG][mA][fA][mA][mU][fA][mA][fA][mA][fA][fG][mA][fU][mU][fG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	868
MAPT-2450	cadena de sentido de 36mer modificada	2450-2527 (Hs-Mf)	[mGs][mG][fA][mA][fA][mU][mA][fA][mA][fA][mA][fG][fA][mU][fU][mG][fA][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	869

MAPT-2451	cadena de sentido de 36mer modificada	2451-2528 (Hs-Mf)	[mGs][mA][fA][mA][fU][mA][mA][fA][mA][fA][mG][fA][fU][mU][fG][mA][fA][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	870
MAPT-2452	cadena de sentido de 36mer modificada	2452-2529 (Hs-Mf)	[mAs][mA][fA][mU][fA][mA][mA][fA][mA][fG][mA][fU][fU][mG][fA][mA][fA][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	871
MAPT-2453	cadena de sentido de 36mer modificada	2453-2530 (Hs-Mf)	[mAs][mA][fU][mA][fA][mA][mA][fA][mG][fA][mU][fU][fG][mA][fA][mA][fC][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	872
MAPT-2454	cadena de sentido de 36mer modificada	2454-2531 (Hs-Mf)	[mAs][mU][fA][mA][fA][mA][mA][fG][mA][fU][mU][fG][fA][mA][fA][mC][fC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	873
MAPT-2456	cadena antisentido de 22 mer modificada	2456-2533 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fG][fU][fG][mG][fG][mU][mU][fU][mC][mA][mA][fU][mC][fU][mU][mU][fU][mUs][mGs][mG]	874
MAPT-2567	cadena antisentido de 22 mer modificada	2567 (Hs)	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fG][fA][fC][mA][fU][mU][mG][fC][mU][mG][mA][fG][mA][fU][mG][mC][fC][mGs][mGs][mG]	875
MAPT-2723	cadena antisentido de 22 mer modificada	2723-2800 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fU][fU][fU][mU][fU][mU][mU][fU][mU][mC][mC][fA][mC][fA][mC][mU][fC][mUs][mGs][mG]	876
MAPT-0690	cadena	690-455 (Hs-	[MeFosfonato-4O-	877

	antisentido de 22 mer modificada	Mf)	mUs][fUs][fG][fA][fC][mC][fA][mG][mC][fA][mG][mC][mU][fU][mC][fG][mU][mC][fU][mUs][mGs][mG]	
MAPT-1494	cadena antisentido de 22 mer modificada	1494-1571 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fC][fG][fC][mU][fU][mC][mC][fA][mG][mU][mC][fC][mC][fG][mU][mC][fU][mUs][mGs][mG]	878
MAPT-1733	cadena antisentido de 22 mer modificada	1733 (Hs)	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fG][fA][fU][mC][fU][mU][mC][fG][mU][mU][mU][fU][mA][fC][mC][mA][fU][mCs][mGs][mG]	879
MAPT-2273	cadena antisentido de 22 mer modificada	2273-2350 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fA][fA][fC][mU][fG][mG][mU][fU][mU][mG][mU][fA][mG][fA][mC][mU][fA][mUs][mGs][mG]	880
MAPT-2274	cadena antisentido de 22 mer modificada	2274-2351 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fC][fA][fA][mC][fU][mG][mG][fU][mU][mU][mG][fU][mA][fG][mA][mC][fU][mAs][mGs][mG]	881
MAPT-2276	cadena antisentido de 22 mer modificada	2276-2353 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fG][fU][fC][mA][fA][mC][mU][fG][mG][mU][mU][fU][mG][fU][mA][mG][fA][mCs][mGs][mG]	882
MAPT-2301	cadena antisentido de 22 mer modificada	2301-2378 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fC][fA][fC][mA][fC][mU][mU][fG][mG][mA][mG][fG][mU][fC][mA][mC][fC][mUs][mGs][mG]	883
MAPT-2347	cadena antisentido de 22 mer modificada	2347-2424-1172 (Hs-Mf-Mm)	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fU][fC][fC][mA][fC][mC][mU][fG][mG][mC][mC][fA][mC][fC][mU][mC][fC][mUs][mGs][mG]	884
MAPT-2357	cadena antisentido	2357-2434 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fA][fG][fA][mU][fU][mU][mU][fA][m	885

	de 22 mer modificada		C][mU][mU][fC][mC][fA][mC][mC][fU][mGs][mGs][mG]	
MAPT-2358	cadena antisentido de 22 mer modificada	2358-2435 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fC][fA][fG][mA][fU][mU][mU][fU][mA][mC][mU][fU][mC][fC][mA][mC][fC][mUs][mGs][mG]	886
MAPT-2364	cadena antisentido de 22 mer modificada	2364-2441 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fG][fC][fU][mU][fC][mU][mC][fA][mG][mA][mU][fU][mU][fU][mA][mC][fU][mUs][mGs][mG]	887
MAPT-2378	cadena antisentido de 22 mer modificada	2378 (Hs)	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fG][fU][fC][mC][fU][mU][mG][fA][mA][mG][mU][fC][mA][fA][mG][mC][fU][mUs][mGs][mG]	888
MAPT-2459	cadena antisentido de 22 mer modificada	2459-2536-1284 (Hs-Mf-Mm)	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fC][fU][fU][mG][fU][mG][mG][fG][mU][mU][mU][fC][mA][fA][mU][mC][fU][mUs][mGs][mG]	889
MAPT-2461	cadena antisentido de 22 mer modificada	2461-2538-1286 (Hs-Mf-Mm)	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fA][fG][fC][mU][fU][mG][mU][fG][mG][mG][mU][fU][mU][fC][mA][mA][fU][mCs][mGs][mG]	890
MAPT-2460	cadena antisentido de 22 mer modificada	2460-2537-1285 (Hs-Mf-Mm)	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fGs][fC][fU][mU][fG][mU][mG][fG][mG][mU][mU][fU][mC][mA][mA][mU][mC][mUs][mGs][mG]	891
MAPT-1479	cadena antisentido de 22 mer modificada	1479-1556 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fC][fU][fU][mU][fG][mC][mU][fU][mU][mU][mA][fC][mU][fG][mA][mC][fC][mAs][mGs][mG]	892
MAPT-1505	cadena antisentido de 22 mer	1505-1582 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fU][fU][fU][mU][fU][mU][mG][fU][mC][mA][mU][fC][mG][fC][mU][mU][fC][mCs][m	893

	modificada		Gs][mG]	
MAPT-2096	cadena antisentido de 22 mer modificada	2096-2173 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fC][fU][fU][mC][fA][mG][mG][fU][mC][mU][mG][fG][mC][fA][mU][mG][fG][mGs][mGs][mG]	894
MAPT-2270	cadena antisentido de 22 mer modificada	2270-2347 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fU][fG][fG][mU][fU][mU][mG][fU][mA][mG][mA][fC][mU][fA][mU][mU][fU][mGs][mGs][mG]	895
MAPT-2279	cadena antisentido de 22 mer modificada	2279-2356 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fC][fA][fG][mG][fU][mC][mA][fA][mC][mU][mG][fG][mU][fU][mU][mG][fU][mAs][mGs][mG]	896
MAPT-2281	cadena antisentido de 22 mer modificada	2281-2358 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fC][fU][fC][mA][fG][mG][mU][fC][mA][mA][mC][fU][mG][fG][mU][mU][fU][mGs][mGs][mG]	897
MAPT-2284	cadena antisentido de 22 mer modificada	2284-2361 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fU][fU][fG][mC][fU][mC][mA][fG][mG][mU][mC][fA][mA][fC][mU][mG][fG][mUs][mGs][mG]	898
MAPT-2299	cadena antisentido de 22 mer modificada	2299-2376 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fC][fA][fC][mU][fU][mG][mG][fA][mG][mG][mU][fC][mA][fC][mC][mU][fU][mGs][mGs][mG]	899
MAPT-2376	cadena antisentido de 22 mer modificada	2376 (Hs)	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fC][fC][fU][mU][fG][mA][mA][fG][mU][mC][mA][fA][mG][fC][mU][mU][fC][mUs][mGs][mG]	900
MAPT-2379	cadena antisentido de 22 mer modificada	2379 (Hs)	[MeFosfonato-4O-mUs][fCs][fU][fG][fU][mC][fC][mU][mU][fG][mA][mA][mG][fU][mC][fA][mA][mG][fC][mUs][mGs][mG]	901

MAPT-2382	cadena antisentido de 22 mer modificada	2382 (Hs)	[MeFosfonato-4O-mUs][fAs][fC][fU][fC][mU][fG][mU][mC][fC][mU][mU][mG][fA][mA][fG][mU][mC][fA][mAs][mGs][mG]	902
MAPT-2449	cadena antisentido de 22 mer modificada	2449-2526 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fU][fC][fA][mA][fU][mC][mU][fU][mU][mU][mU][fA][mU][fU][mU][mC][fC][mUs][mGs][mG]	903
MAPT-2450	cadena antisentido de 22 mer modificada	2450-2527 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fU][fU][fC][mA][fA][mU][mC][fU][mU][mU][mU][fU][mA][fU][mU][mU][fC][mCs][mGs][mG]	904
MAPT-2451	cadena antisentido de 22 mer modificada	2451-2528 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fU][fU][fU][mC][fA][mA][mU][fC][mU][mU][mU][fU][mU][fA][mU][mU][fU][mCs][mGs][mG]	905
MAPT-2452	cadena antisentido de 22 mer modificada	2452-2529 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fG][fU][fU][mU][fC][mA][mA][fU][mC][mU][mU][fU][mU][fU][mA][mU][fU][mUs][mGs][mG]	906
MAPT-2453	cadena antisentido de 22 mer modificada	2453-2530 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fGs][fG][fG][fU][mU][fU][mC][mA][fA][mU][mC][mU][fU][mU][fU][mU][mA][fU][mUs][mGs][mG]	907
MAPT-2454	cadena antisentido de 22 mer modificada	2454-2531 (Hs-Mf)	[MeFosfonato-4O-mUs][fUs][fG][fG][fG][mU][fU][mU][mC][fA][mA][mU][mC][fU][mU][fU][mU][mU][fA][mUs][mGs][mG]	908
Secuencia de referencia de MAPT humano	NM_001123066.3	N/A	ATGGCTGAGCCCCGCCAGGAGTTCGAAGTGATGGAAGATCACGCTGGGACGTACGGGTTGGGGGACAGGAAAGATCAGGGGGGCTACACCATGCACCAAGACCAAGAGGGTGACACGGACGCTGGCCTGAAAGAATCTC	909

			CCCTGCAGACCCCCACTGAGGACGGATC TGAGGAACCGGGCTCTGAAACCTCTGAT GCTAAGAGCACTCCAACAGCGGAAGATG TGACAGCACCCTTAGTGGATGAGGGAGC TCCCGGCAAGCAGGCTGCCGCGCAGCC CCACACGGAGATCCCAGAAGGAACCACA GCTGAAGAAGCAGGCATTGGAGACACCC CCAGCCTGGAAGACGAAGCTGCTGGTCA CGTGACCCAAGAGCCTGAAAGTGGTAAG GTGGTCCAGGAAGGCTTCCTCCGAGAGC CAGGCCCCCCAGGTCTGAGCCACCAGCT CATGTCCGGCATGCCTGGGGCTCCCCTC CTGCCTGAGGGCCCCAGAGAGGCCACAC GCCAACCTTCGGGGACAGGACCTGAGGA CACAGAGGGCGGCCGCCACGCCCCTGA GCTGCTCAAGCACCAGCTTCTAGGAGAC CTGCACCAGGAGGGGCCGCCGCTGAAG GGGGCAGGGGGCAAAGAGAGGCCGGGG AGCAAGGAGGAGGTGGATGAAGACCGC GACGTCGATGAGTCCTCCCCCCAAGACT CCCCTCCCTCCAAGGCCTCCCCAGCCCA AGATGGGCGGCCTCCCCAGACAGCCGC CAGAGAAGCCACCAGCATCCCAGGCTTC CCAGCGGAGGGTGCCATCCCCCTCCCTG TGGATTTCCTCTCCAAAGTTTCCACAGAG ATCCCAGCCTCAGAGCCCGACGGGCCCA GTGTAGGGCGGGCCAAAGGGCAGGATG CCCCCCTGGAGTTCACGTTTCACGTGGA AATCACACCCAACGTGCAGAAGGAGCAG GCGCACTCGGAGGAGCATTTGGGAAGGG CTGCATTTCCAGGGGCCCCTGGAGAGGG GCCAGAGGCCCGGGGCCCCTCTTTGGG AGAGGACACAAAAGAGGCTGACCTTCCA GAGCCCTCTGAAAAGCAGCCTGCTGCTG	

			CTCCGCGGGGGAAGCCCGTCAGCCGGG	
			TCCCTCAACTCAAAGCTCGCATGGTCAGT	
			AAAAGCAAAGACGGGACTGGAAGCGATG	
			ACAAAAAAGCCAAGACATCCACACGTTCC	
			TCTGCTAAAACCTTGAAAAATAGGCCTTG	
			CCTTAGCCCCAAACACCCCACTCCTGGTA	
			GCTCAGACCCTCTGATCCAACCCTCCAG	
			CCCTGCTGTGTGCCCAGAGCCACCTTCC	
			TCTCCTAAATACGTCTCTTCTGTCACTTCC	
			CGAACTGGCAGTTCTGGAGCAAAGGAGA	
			TGAAACTCAAGGGGGCTGATGGTAAAAC	
			GAAGATCGCCACACCGCGGGGAGCAGC	
			CCCTCCAGGCCAGAAGGGCCAGGCCAAC	
			GCCACCAGGATTCCAGCAAAAACCCCGC	
			CCGCTCCAAAGACACCACCCAGCTCTGC	
			GACTAAGCAAGTCCAGAGAAGACCACCC	
			CCTGCAGGGCCCAGATCTGAGAGAGGTG	
			AACCTCCAAAATCAGGGGATCGCAGCGG	
			CTACAGCAGCCCCGGCTCCCCAGGCACT	
			CCCGGCAGCCGCTCCCGCACCCCGTCC	
			CTTCCAACCCCACCCACCCGGGAGCCCA	
			AGAAGGTGGCAGTGGTCCGTACTCCACC	
			CAAGTCGCCGTCTTCCGCCAAGAGCCGC	
			CTGCAGACAGCCCCCGTGCCCATGCCAG	
			ACCTGAAGAATGTCAAGTCCAAGATCGG	
			CTCCACTGAGAACCTGAAGCACCAGCCG	
			GGAGGCGGGAAGGTGCAGATAATTAATA	
			AGAAGCTGGATCTTAGCAACGTCCAGTC	
			CAAGTGTGGCTCAAAGGATAATATCAAAC	
			ACGTCCCGGGAGGCGGCAGTGTGCAAAT	
			AGTCTACAAACCAGTTGACCTGAGCAAG	
			GTGACCTCCAAGTGTGGCTCATTAGGCA	
			ACATCCATCATAAACCAGGAGGTGGCCA	
			GGTGGAAGTAAAATCTGAGAAGCTTGACT	

			TCAAGGACAGAGTCCAGTCGAAGATTGG GTCCCTGGACAATATCACCCACGTCCCT GGCGGAGGAAATAAAAAGATTGAAACCC ACAAGCTGACCTTCCGCGAGAACGCCAA AGCCAAGACAGACCACGGGGCGGAGATC GTGTACAAGTCGCCAGTGGTGTCTGGGG ACACGTCTCCACGGCATCTCAGCAATGTC TCCTCCACCGGCAGCATCGACATGGTAG ACTCGCCCCAGCTCGCCACGCTAGCTGA CGAGGTGTCTGCCTCCCTGGCCAAGCAG GGTTTGTGA	
Secuencia de referencia de MAPT de ratón	NM_001038609	N/A	ATGGCTGACCCTCGCCAGGAGTTTGACA CAATGGAAGACCATGCTGGAGATTACACT CTGCTCCAAGACCAAGAAGGAGACATGG ACCATGGCTTAAAAGAGTCTCCCCCACAG CCCCCCGCCGATGATGGAGCGGAGGAA CCAGGGTCGGAGACCTCCGATGCTAAGA GCACTCCAACTGCTGAAGACGTGACTGC GCCCCTAGTGGATGAGAGAGCTCCCGAC AAGCAGGCCGCTGCCCAGCCCCACACG GAGATCCCAGAAGGAATTACAGCCGAAG AAGCAGGCATCGGAGACACCCCGAACCA GGAGGACCAAGCCGCTGGGCATGTGACT CAAGCTCGTGTGGCCAGCAAAGACAGGA CAGGAAATGACGAGAAGAAAGCCAAGGG CGCTGATGGCAAAACCGGGGCGAAGATC GCCACACCTCGGGGAGCAGCCTCTCCGG CCCAGAAGGGCACGTCCAACGCCACCAG GATCCCGGCCAAGACCACGCCCAGCCCT AAGACTCCTCCAGGGTCAGGTGAACCAC CAAAATCCGGAGAACGAAGCGGCTACAG CAGCCCCGGCTCTCCCGGAACGCCTGGC AGTCGCTCGCGCACCCCATCCCTACCAA CACCGCCCACCCGGGAGCCCAAGAAGGT	910

			GGCAGTGGTCCGCACTCCCCCTAAGTCA CCATCAGCTAGTAAGAGCCGCCTGCAGA CTGCCCCTGTGCCCATGCCAGACCTAAA GAATGTCAGGTCGAAGATTGGCTCTACTG AGAACCTGAAGCACCAGCCAGGAGGTGG CAAGGTGCAGATAATTAATAAGAAGCTGG ATCTTAGCAACGTCCAGTCCAAGTGTGGC TCGAAGGATAATATCAAACACGTCCCGG GTGGAGGCAGTGTGCAAATAGTCTACAA GCCGGTGGACCTGAGCAAAGTGACCTCC AAGTGTGGCTCGTTAGGGAACATCCATCA CAAGCCAGGAGGTGGCCAGGTGGAAGTA AAATCAGAGAAGCTGGACTTCAAGGACA GAGTCCAGTCGAAGATTGGCTCCTTGGA TAATATCACCCACGTCCCTGGAGGAGGG AATAAGAAGATTGAAACCCACAAGCTGAC CTTCAGGGAGAATGCCAAAGCCAAGACA GACCATGGAGCAGAAATTGTGTATAAGTC ACCCGTGGTGTCTGGGGACACATCTCCA CGGCACCTCAGCAATGTGTCTTCCACGG GCAGCATCGACATGGTGGACTCACCACA GCTTGCCACACTAGCCGATGAAGTGTCT GCTTCCTTGGCCAAGCAGGGTTTGTGA	
Secuencia de referencia de MAPT de mono	XM_005584531	N/A	ATGGCTGAGCCCCGCCAGGAGTTCGATG TGATGGAAGATCACGCTGGGACGTACGG GTTGGGGGACAGGAAAGATCAAGAGGGC TACACCATGCTCCAAGACCAAGAGGGTG ACACGGACGCTGGCCTGAAAGAATCTCC CCTGCAGACCCCCGCTGAGGATGGATCT GAGGAACTGGGCTCTGAAACCTCTGATG CTAAGAGCACTCCAACGGCGGAAGCTGA GGAAGCAGGCATCGGAGACACCCCCAGC CTGGAAGACGAAGCTGCTGGTCACGTGA CCCAAGAGGAGTTGAGAGTTCCGGGCCA	911

			GCAGAGGAAGGCACCTGAAAGGCCCCTG	
			GCCAATGAGATTAGTGCTCACGTCCAGC	
			CTGGACCCTGCAAAGAGGCCTCTGGGGT	
			CTCTGGGCTGTGCATGGGGGAGAAAGAG	
			CCAGAAGCTCCCATCCCACTGACCGCGA	
			GCCTTCCTCAGCACCGTCCCATTTGCTCA	
			GCGCCTCCTCCAACAGGAGGCCCTCGAG	
			AGCCCTCCCAGGAGTGGGGACGAAAAGG	
			TGGGGACTGGGCCGAGAAGGGTCCGAC	
			CTTTCCGAAGTCCGCCACCCCTGCGTAT	
			CTCCACACAGAGCCTGAAAGTGGTAAGG	
			TGGTCCAGGAAGTCTTCCTCGGAGAGCC	
			AGGCCCCCCAGGTCTGAGCCACCAGCTC	
			GTGTCCAGCATGCCTGGGGCTCCCCTCC	
			TGCCTGAGGGCCCCAGAGAGGCCACAC	
			GCCAGCCTTCAGGGACAGGACCTGAGGA	
			CACAGAGGGTGGCCAACACGCCCCTGAG	
			CTGCTCAAGCACCAGCTTCTGGGAGACC	
			TGCACCAGGAGGGGCCGCCACTGAAGG	
			GAGCCGGGGGCAAAGAGAGGCTGGGGA	
			GCAAGGAGGAGGTGGATGAAGACCGCG	
			ACGTCGATGAGTCCTCCCCGCAAGACTC	
			CCCTCCATCCAGGGTCTCCCCAGTCCAA	
			GATGGGCAGCCTCCCCAGACAGCCGCCA	
			GAGAAGCCACCAGCGTCCCAGGCTTCCC	
			AGCGGAGGGTGCCATTGCCCTCCCTGTG	
			GATTTCCTCTCCAGAGTTTCCACAGAGAT	
			CCCAGCCTCTGAGCCCGAGGGGCCCAGT	
			GCAGGGTGGGCTGAAGGGCAGGACATG	
			CCCCCTGAGTTCACGTTCCACGTGGAAAT	
			CACACCCAACGTGCAGAAGGAGCAGGCG	
			CACCCGGAGGAGGATTCGGGAAGGGCT	
			GCATTTCCAGGGGCTCCTGGAGAGGAGC	
			CAGAGGCCCGGGGCCCCTCTTTGGGAGA	

			GGACACAAAAGAGGCTGAGCTTCCAGAG CCCACTGAAAAGCAGCCTGCTGCTGCTC CGCGGGGAAAACCCGTCAGCCGGGTCC CTCAACTCAAAGCTCGCATGGTCAGTAAA AGCAAAGACGGGACTGGAAGCGATGACA AAAAAGCCAAGACATCCACACGTTCCTCT GCTAAAACCTTGAAAAATAGGCCTTGCCT TAGCCCCAAACACCCCACTCCTGGTAGC TCAGACCCTCTGATCCAACCCTCCAGCC CTGCCGTGTGCCCAGAGCCACCTTCCTC TCCTAAATACGTCTCTTCTGTCACTCCCC GAACTGGCAGTTCTGGAGCAAAGGAGAT GAAACTCAAGGGGGCTGATGGGAAAACG AAGATCGCCACACCCCGGGGAGCGGCC CCTCCAGGCCAGAAGGGCCAAGCCAACG CCACCAGGATTCCAGCAAAAACCCCGCC CGCCCCAAAGACACCACCCAGCTCTGCG ACCAAGCAAGTGCAGAGAAAACCACCCC CTGCAGAGCCCACATCTGAGAGAGGTGA ACCTCCAAAATCAGGGGATCGCAGTGGC TACAGCAGCCCCGGCTCCCCGGGCACTC CCGGCAGCCGCTCCCGCACCCCGTCCCT TCCAACCCCTCCAGCCCGGGAGCCCAAG AAGGTGGCGGTGGTCCGTACTCCACCTA AGTCGCCGTCTTCCGCCAAGAGCCGCCT GCAGACAGCCCCCGTGCCCATGCCAGAC CTGAAGAACGTCAAGTCCAAGATCGGCT CCACCGAGAACCTGAAGCACCAGCCGGG AGGCGGGAAGGTGCAGATAATTAATAAG AAGCTGGATCTTAGCAACGTCCAGTCCAA GTGTGGCTCAAAGGATAATATCAAACACG TCCCGGGAGGCGGCAGTGTGCAAATAGT CTACAAACCAGTTGACCTGAGCAAGGTG ACCTCCAAGTGTGGCTCATTAGGCAACAT	

			CCATCATAAACCAGGAGGTGGCCAGGTG GAAGTAAAATCTGAGAAGCTGGACTTCAA GGACAGAGTGCAGTCGAAGATCGGGTCC CTGGACAATATCACCCATGTCCCTGGCG GAGGAAATAAAAAGATTGAAACCCACAAG CTGACCTTCCGCGAGAACGCCAAAGCCA AGACAGACCACGGGGCGGAAATCGTGTA CAAGTCGCCGGTGGTGTCTGGGGACACG TCTCCACGGCACCTCAGCAATGTCTCCTC CACCGGCAGCATCGACATGGTAGACTCG CCCCAGCTCGCCACGCTAGCCGACGAGG TGTCTGCCTCCCTGGCCAAGCAGGGTTT GTGA	
MAPT-2141	cadena de sentido de 19mer	2141-2218-966 (Hs-Mf-Mm)	GAGAACCUGAAGCACCAGC	912
MAPT-2142	cadena de sentido de 19mer	2142-2219-967 (Hs-Mf-Mm)	AGAACCUGAAGCACCAGCC	913
MAPT-2303	cadena de sentido de 19mer	2303-2380-1128 (Hs-Mf-Mm)	GUGACCUCCAAGUGUGGCU	914
MAPT-2347	cadena de sentido de 19mer	2347-2424-1172 (Hs-Mf-Mm)	AGGAGGUGGCCAGGUGGAA	915
MAPT-2349	cadena de sentido de 19mer	2349-2426-1174 (Hs-Mf-Mm)	GAGGUGGCCAGGUGGAAGU	916
MAPT-2350	cadena de sentido de 19mer	2350-2427-1175 (Hs-Mf-Mm)	AGGUGGCCAGGUGGAAGUA	917
MAPT-2351	cadena de sentido de	2351-2428-1176 (Hs-Mf-	GGUGGCCAGGUGGAAGUAA	918

	19mer	Mm)		
MAPT-2352	cadena de sentido de 19mer	2352-2429-1177 (Hs-Mf-Mm)	GUGGCCAGGUGGAAGUAAA	919
MAPT-2353	cadena de sentido de 19mer	2353-2430-1178 (Hs-Mf-Mm)	UGGCCAGGUGGAAGUAAAA	920
MAPT-2354	cadena de sentido de 19mer	2354-2431-1179 (Hs-Mf-Mm)	GGCCAGGUGGAAGUAAAAU	921
MAPT-2355	cadena de sentido de 19mer	2355-2432-1180 (Hs-Mf-Mm)	GCCAGGUGGAAGUAAAAUC	922
MAPT-2459	cadena de sentido de 19mer	2459-2536-1284 (Hs-Mf-Mm)	AAGAUUGAAACCCACAAGC	923
MAPT-2460	cadena de sentido de 19mer	2460-2537-1285 (Hs-Mf-Mm)	AGAUUGAAACCCACAAGCU	924
MAPT-2461	cadena de sentido de 19mer	2461-2538-1286 (Hs-Mf-Mm)	GAUUGAAACCCACAAGCUG	925
MAPT-2462	cadena de sentido de 19mer	2462-2539-1287 (Hs-Mf-Mm)	AUUGAAACCCACAAGCUGA	926
MAPT-2463	cadena de sentido de 19mer	2463-2540-1288 (Hs-Mf-Mm)	UUGAAACCCACAAGCUGAC	927
MAPT-2464	cadena de sentido de 19mer	2464-2541-1289 (Hs-Mf-Mm)	UGAAACCCACAAGCUGACC	928
MAPT-2465	cadena de sentido de	2465-2542-1290 (Hs-Mf-	GAAACCCACAAGCUGACCU	929

	19mer	Mm)		
MAPT-2466	cadena de sentido de 19mer	2466-2543-1291 (Hs-Mf-Mm)	AAACCCACAAGCUGACCUU	930
MAPT-2467	cadena de sentido de 19mer	2467-2544-1292 (Hs-Mf-Mm)	AACCCACAAGCUGACCUUC	931
MAPT-2495	cadena de sentido de 19mer	2495-2572-1320 (Hs-Mf-Mm)	GCCAAAGCCAAGACAGACC	932
MAPT-2496	cadena de sentido de 19mer	2496-2573-1321 (Hs-Mf-Mm)	CCAAAGCCAAGACAGACCA	933
MAPT-3686	cadena de sentido de 19mer	3686-3758-2505 (Hs-Mf-Mm)	UCUUUGUAAGGACUUGUGC	934
MAPT-3687	cadena de sentido de 19mer	3687-3759-2506 (Hs-Mf-Mm)	CUUUGUAAGGACUUGUGCC	935
MAPT-3688	cadena de sentido de 19mer	3688-3760-2507 (Hs-Mf-Mm)	UUUGUAAGGACUUGUGCCU	936
MAPT-3691	cadena de sentido de 19mer	3691-3763-2510 (Hs-Mf-Mm)	GUAAGGACUUGUGCCUCUU	937
MAPT-3692	cadena de sentido de 19mer	3692-3764-2511 (Hs-Mf-Mm)	UAAGGACUUGUGCCUCUUG	938
MAPT-3693	cadena de sentido de 19mer	3693-3765-2512 (Hs-Mf-Mm)	AAGGACUUGUGCCUCUUGG	939
MAPT-4534	cadena de sentido de	4534-4605-3332 (Hs-Mf-	GUUGUAGUUGGAUUUGUCU	940

	19mer	Mm)		
MAPT-4535	cadena de sentido de 19mer	4535-4606-3333 (Hs-Mf-Mm)	UUGUAGUUGGAUUUGUCUG	941
MAPT-4536	cadena de sentido de 19mer	4536-4607-3334 (Hs-Mf-Mm)	UGUAGUUGGAUUUGUCUGU	942
MAPT-4537	cadena de sentido de 19mer	4537-4608-3335 (Hs-Mf-Mm)	GUAGUUGGAUUUGUCUGUU	943
MAPT-4538	cadena de sentido de 19mer	4538-4609-3336 (Hs-Mf-Mm)	UAGUUGGAUUUGUCUGUUU	944
MAPT-4566	cadena de sentido de 19mer	4566-4637-3362 (Hs-Mf-Mm)	UUCACCAGAGUGACUAUGA	945
MAPT-4567	cadena de sentido de 19mer	4567-4638-3363 (Hs-Mf-Mm)	UCACCAGAGUGACUAUGAU	946
MAPT-4568	cadena de sentido de 19mer	4568-4639-3364 (Hs-Mf-Mm)	CACCAGAGUGACUAUGAUA	947
MAPT-4569	cadena de sentido de 19mer	4569-4640-3365 (Hs-Mf-Mm)	ACCAGAGUGACUAUGAUAG	948
MAPT-4570	cadena de sentido de 19mer	4570-4641-3366 (Hs-Mf-Mm)	CCAGAGUGACUAUGAUAGU	949
MAPT-4571	cadena de sentido de 19mer	4571-4642-3367 (Hs-Mf-Mm)	CAGAGUGACUAUGAUAGUG	950
MAPT-4572	cadena de sentido de	4572-4643-3368 (Hs-Mf-	AGAGUGACUAUGAUAGUGA	951

	19mer	Mm)		
MAPT-4573	cadena de sentido de 19mer	4573-4644-3369 (Hs-Mf-Mm)	GAGUGACUAUGAUAGUGAA	952
MAPT-4574	cadena de sentido de 19mer	4574-4645-3370 (Hs-Mf-Mm)	AGUGACUAUGAUAGUGAAA	953
MAPT-4575	cadena de sentido de 19mer	4575-4646-3371 (Hs-Mf-Mm)	GUGACUAUGAUAGUGAAAA	954
MAPT-4576	cadena de sentido de 19mer	4576-4647-3372 (Hs-Mf-Mm)	UGACUAUGAUAGUGAAAAG	955
MAPT-4577	cadena de sentido de 19mer	4577-4648-3373 (Hs-Mf-Mm)	GACUAUGAUAGUGAAAAGA	956
MAPT-4578	cadena de sentido de 19mer	4578-4649-3374 (Hs-Mf-Mm)	ACUAUGAUAGUGAAAAGAA	957
MAPT-4579	cadena de sentido de 19mer	4579-4650-3375 (Hs-Mf-Mm)	CUAUGAUAGUGAAAAGAAA	958
MAPT-4580	cadena de sentido de 19mer	4580-4651-3376 (Hs-Mf-Mm)	UAUGAUAGUGAAAAGAAAA	959
MAPT-4605	cadena de sentido de 19mer	4605-4677-3439 (Hs-Mf-Mm)	AAAAAAAAGGACGCAUGUA	960
MAPT-4606	cadena de sentido de 19mer	4606-4678-3440 (Hs-Mf-Mm)	AAAAAAAGGACGCAUGUAU	961
MAPT-4607	cadena de sentido de	4607-4679-3441 (Hs-Mf-	AAAAAAGGACGCAUGUAUC	962

	19mer	Mm)		
MAPT-4608	cadena de sentido de 19mer	4608-4680-3442 (Hs-Mf-Mm)	AAAAAGGACGCAUGUAUCU	963
MAPT-4609	cadena de sentido de 19mer	4609-4681-3443 (Hs-Mf-Mm)	AAAAGGACGCAUGUAUCUU	964
MAPT-4610	cadena de sentido de 19mer	4610-4682-3444 (Hs-Mf-Mm)	AAAGGACGCAUGUAUCUUG	965
MAPT-4611	cadena de sentido de 19mer	4611-4683-3445 (Hs-Mf-Mm)	AAGGACGCAUGUAUCUUGA	966
MAPT-4612	cadena de sentido de 19mer	4612-4684-3446 (Hs-Mf-Mm)	AGGACGCAUGUAUCUUGAA	967
MAPT-4613	cadena de sentido de 19mer	4613-4685-3447 (Hs-Mf-Mm)	GGACGCAUGUAUCUUGAAA	968
MAPT-4614	cadena de sentido de 19mer	4614-4686-3448 (Hs-Mf-Mm)	GACGCAUGUAUCUUGAAAU	969
MAPT-5969	cadena de sentido de 19mer	5969-6024-4540 (Hs-Mf-Mm)	UCACUUUAUCAAUAGUUCC	970
MAPT-5970	cadena de sentido de 19mer	5970-6025-4541 (Hs-Mf-Mm)	CACUUUAUCAAUAGUUCCA	971
MAPT-5971	cadena de sentido de 19mer	5971-6026-4542 (Hs-Mf-Mm)	ACUUUAUCAAUAGUUCCAU	972
MAPT-5972	cadena de sentido de	5972-6027-4543 (Hs-Mf-	CUUUAUCAAUAGUUCCAUU	973

	19mer	Mm)		
MAPT-5973	cadena de sentido de 19mer	5973-6028-4544 (Hs-Mf-Mm)	UUUAUCAAUAGUUCCAUUU	974
MAPT-5974	cadena de sentido de 19mer	5974-6029-4545 (Hs-Mf-Mm)	UUAUCAAUAGUUCCAUUUA	975
MAPT-5975	cadena de sentido de 19mer	5975-6030-4546 (Hs-Mf-Mm)	UAUCAAUAGUUCCAUUUAA	976
MAPT-5976	cadena de sentido de 19mer	5976-6031-4547 (Hs-Mf-Mm)	AUCAAUAGUUCCAUUUAAA	977
MAPT-5977	cadena de sentido de 19mer	5977-6032-4548 (Hs-Mf-Mm)	UCAAUAGUUCCAUUUAAAU	978
MAPT-5978	cadena de sentido de 19mer	5978-6033-4549 (Hs-Mf-Mm)	CAAUAGUUCCAUUUAAAUU	979
MAPT-5979	cadena de sentido de 19mer	5979-6034-4550 (Hs-Mf-Mm)	AAUAGUUCCAUUUAAAUUG	980
MAPT-5980	cadena de sentido de 19mer	5980-6035-4551 (Hs-Mf-Mm)	AUAGUUCCAUUUAAAUUGA	981
MAPT-5981	cadena de sentido de 19mer	5981-6036-4552 (Hs-Mf-Mm)	UAGUUCCAUUUAAAUUGAC	982
MAPT-5982	cadena de sentido de 19mer	5982-6037-4553 (Hs-Mf-Mm)	AGUUCCAUUUAAAUUGACU	983
MAPT-5983	cadena de sentido de	5983-6038-4554 (Hs-Mf-	GUUCCAUUUAAAUUGACUU	984

	19mer	Mm)		
MAPT-5984	cadena de sentido de 19mer	5984-6039-4555 (Hs-Mf-Mm)	UUCCAUUUAAAUUGACUUC	985
MAPT-5985	cadena de sentido de 19mer	5985-6040-4556 (Hs-Mf-Mm)	UCCAUUUAAAUUGACUUCA	986
MAPT-6662	cadena de sentido de 19mer	6662-6723-5230 (Hs-Mf-Mm)	CUUGCAAGUCCCAUGAUUU	987
MAPT-6663	cadena de sentido de 19mer	6663-6724-5231 (Hs-Mf-Mm)	UUGCAAGUCCCAUGAUUUC	988
MAPT-6664	cadena de sentido de 19mer	6664-6725-5232 (Hs-Mf-Mm)	UGCAAGUCCCAUGAUUUCU	989
MAPT-6665	cadena de sentido de 19mer	6665-6726-5233 (Hs-Mf-Mm)	GCAAGUCCCAUGAUUUCUU	990
MAPT-6800	cadena de sentido de 19mer	6800-6861-5365 (Hs-Mf-Mm)	GUAAAAGUGAAUUUGGAAA	991
MAPT-6801	cadena de sentido de 19mer	6801-6862-5366 (Hs-Mf-Mm)	UAAAAGUGAAUUUGGAAAU	992
MAPT-6802	cadena de sentido de 19mer	6802-6863-5367 (Hs-Mf-Mm)	AAAAGUGAAUUUGGAAAUA	993
MAPT-6803	cadena de sentido de 19mer	6803-6864-5368 (Hs-Mf-Mm)	AAAGUGAAUUUGGAAAUAA	994
MAPT-6804	cadena de sentido de	6804-6865-5369 (Hs-Mf-	AAGUGAAUUUGGAAAUAAA	995

	19mer	Mm)		
MAPT-6805	cadena de sentido de 19mer	6805-6866-5370 (Hs-Mf-Mm)	AGUGAAUUUGGAAAUAAAG	996
MAPT-6806	cadena de sentido de 19mer	6806-6867-5371 (Hs-Mf-Mm)	GUGAAUUUGGAAAUAAAGU	997
MAPT-6807	cadena de sentido de 19mer	6807-6868-5372 (Hs-Mf-Mm)	UGAAUUUGGAAAUAAAGUU	998
MAPT-6808	cadena de sentido de 19mer	6808-6869-5373 (Hs-Mf-Mm)	GAAUUUGGAAAUAAAGUUA	999
MAPT-6809	cadena de sentido de 19mer	6809-6870-5374 (Hs-Mf-Mm)	AAUUUGGAAAUAAAGUUAU	1000
MAPT-6810	cadena de sentido de 19mer	6810-6871-5375 (Hs-Mf-Mm)	AUUUGGAAAUAAAGUUAUU	1001
MAPT-6811	cadena de sentido de 19mer	6811-6872-5376 (Hs-Mf-Mm)	UUUGGAAAUAAAGUUAUUA	1002
MAPT-6812	cadena de sentido de 19mer	6812-6873-5377 (Hs-Mf-Mm)	UUGGAAAUAAAGUUAUUAC	1003
MAPT-6813	cadena de sentido de 19mer	6813-6874-5378 (Hs-Mf-Mm)	UGGAAAUAAAGUUAUUACU	1004
MAPT-6814	cadena de sentido de 19mer	6814-6875-5379 (Hs-Mf-Mm)	GGAAAUAAAGUUAUUACUC	1005
MAPT-6815	cadena de sentido de	6815-6876-5380 (Hs-Mf-	GAAAUAAAGUUAUUACUCU	1006

	19mer	Mm)		
MAPT-6816	cadena de sentido de 19mer	6816-6877-5381 (Hs-Mf-Mm)	AAAUAAAGUUAUUACUCUG	1007
MAPT-363	cadena de sentido de 19mer	363 (Hs)	AGGAGUUCGAAGUGAUGGA	1008
MAPT-364	cadena de sentido de 19mer	364 (Hs)	GGAGUUCGAAGUGAUGGAA	1009
MAPT-365	cadena de sentido de 19mer	365 (Hs)	GAGUUCGAAGUGAUGGAAG	1010
MAPT-367	cadena de sentido de 19mer	367 (Hs)	GUUCGAAGUGAUGGAAGAU	1011
MAPT-369	cadena de sentido de 19mer	369 (Hs)	UCGAAGUGAUGGAAGAUCA	1012
MAPT-374	cadena de sentido de 19mer	374-226 (Hs-Mf)	GUGAUGGAAGAUCACGCUG	1013
MAPT-395	cadena de sentido de 19mer	395-247 (Hs-Mf)	ACGUACGGGUUGGGGGACA	1014
MAPT-400	cadena de sentido de 19mer	400-252 (Hs-Mf)	CGGGUUGGGGGACAGGAAA	1015
MAPT-443	cadena de sentido de 19mer	443-295 (Hs-Mf)	CAAGACCAAGAGGGUGACA	1016
MAPT-688	cadena de sentido de	688-453 (Hs-Mf)	GGAAGACGAAGCUGCUGGU	1017

	19mer			
MAPT-689	cadena de sentido de 19mer	689-454 (Hs-Mf)	GAAGACGAAGCUGCUGGUC	1018
MAPT-690	cadena de sentido de 19mer	690-455 (Hs-Mf)	AAGACGAAGCUGCUGGUCA	1019
MAPT-693	cadena de sentido de 19mer	693-458 (Hs-Mf)	ACGAAGCUGCUGGUCACGU	1020
MAPT-695	cadena de sentido de 19mer	695-460 (Hs-Mf)	GAAGCUGCUGGUCACGUGA	1021
MAPT-696	cadena de sentido de 19mer	696-461 (Hs-Mf)	AAGCUGCUGGUCACGUGAC	1022
MAPT-1475	cadena de sentido de 19mer	1475-1552 (Hs-Mf)	CGCAUGGUCAGUAAAAGCA	1023
MAPT-1476	cadena de sentido de 19mer	1476-1553 (Hs-Mf)	GCAUGGUCAGUAAAAGCAA	1024
MAPT-1479	cadena de sentido de 19mer	1479-1556 (Hs-Mf)	UGGUCAGUAAAAGCAAAGA	1025
MAPT-1480	cadena de sentido de 19mer	1480-1557 (Hs-Mf)	GGUCAGUAAAAGCAAAGAC	1026
MAPT-1481	cadena de sentido de 19mer	1481-1558 (Hs-Mf)	GUCAGUAAAAGCAAAGACG	1027
MAPT-1484	cadena de sentido de	1484-1561 (Hs-Mf)	AGUAAAAGCAAAGACGGGA	1028

	19mer			
MAPT-1485	cadena de sentido de 19mer	1485-1562 (Hs-Mf)	GUAAAAGCAAAGACGGGAC	1029
MAPT-1492	cadena de sentido de 19mer	1492-1569 (Hs-Mf)	CAAAGACGGGACUGGAAGC	1030
MAPT-1494	cadena de sentido de 19mer	1494-1571 (Hs-Mf)	AAGACGGGACUGGAAGCGA	1031
MAPT-1495	cadena de sentido de 19mer	1495-1572 (Hs-Mf)	AGACGGGACUGGAAGCGAU	1032
MAPT-1498	cadena de sentido de 19mer	1498-1575 (Hs-Mf)	CGGGACUGGAAGCGAUGAC	1033
MAPT-1499	cadena de sentido de 19mer	1499-1576 (Hs-Mf)	GGGACUGGAAGCGAUGACA	1034
MAPT-1500	cadena de sentido de 19mer	1500-1577 (Hs-Mf)	GGACUGGAAGCGAUGACAA	1035
MAPT-1502	cadena de sentido de 19mer	1502-1579 (Hs-Mf)	ACUGGAAGCGAUGACAAAA	1036
MAPT-1503	cadena de sentido de 19mer	1503-1580 (Hs-Mf)	CUGGAAGCGAUGACAAAAA	1037
MAPT-1504	cadena de sentido de 19mer	1504-1581 (Hs-Mf)	UGGAAGCGAUGACAAAAAA	1038
MAPT-1505	cadena de sentido de	1505-1582 (Hs-Mf)	GGAAGCGAUGACAAAAAAG	1039

	19mer			
MAPT-1506	cadena de sentido de 19mer	1506-1583 (Hs-Mf)	GAAGCGAUGACAAAAAAGC	1040
MAPT-1507	cadena de sentido de 19mer	1507-1584 (Hs-Mf)	AAGCGAUGACAAAAAAGCC	1041
MAPT-1508	cadena de sentido de 19mer	1508-1585 (Hs-Mf)	AGCGAUGACAAAAAAGCCA	1042
MAPT-1509	cadena de sentido de 19mer	1509-1586 (Hs-Mf)	GCGAUGACAAAAAAGCCAA	1043
MAPT-1733	cadena de sentido de 19mer	1733 (Hs)	GAUGGUAAAACGAAGAUCG	1044
MAPT-1796	cadena de sentido de 19mer	1796-1873 (Hs-Mf)	AACGCCACCAGGAUUCCAG	1045
MAPT-1835	cadena de sentido de 19mer	1835-1912 (Hs-Mf)	AAGACACCACCCAGCUCUG	1046
MAPT-1912	cadena de sentido de 19mer	1912-1989 (Hs-Mf)	ACCUCCAAAAUCAGGGGAU	1047
MAPT-2094	cadena de sentido de 19mer	2094-2171 (Hs-Mf)	UGCCCAUGCCAGACCUGAA	1048
MAPT-2096	cadena de sentido de 19mer	2096-2173 (Hs-Mf)	CCCAUGCCAGACCUGAAGA	1049
MAPT-2097	cadena de sentido de	2097-2174 (Hs-Mf)	CCAUGCCAGACCUGAAGAA	1050

	19mer			
MAPT-2098	cadena de sentido de 19mer	2098 (Hs)	CAUGCCAGACCUGAAGAAU	1051
MAPT-2105	cadena de sentido de 19mer	2105 (Hs)	GACCUGAAGAAUGUCAAGU	1052
MAPT-2106	cadena de sentido de 19mer	2106 (Hs)	ACCUGAAGAAUGUCAAGUC	1053
MAPT-2107	cadena de sentido de 19mer	2107 (Hs)	CCUGAAGAAUGUCAAGUCC	1054
MAPT-2108	cadena de sentido de 19mer	2108 (Hs)	CUGAAGAAUGUCAAGUCCA	1055
MAPT-2109	cadena de sentido de 19mer	2109 (Hs)	UGAAGAAUGUCAAGUCCAA	1056
MAPT-2117	cadena de sentido de 19mer	2117-2194 (Hs-Mf)	GUCAAGUCCAAGAUCGGCU	1057
MAPT-2136	cadena de sentido de 19mer	2136 (Hs)	CCACUGAGAACCUGAAGCA	1058
MAPT-2137	cadena de sentido de 19mer	2137 (Hs)	CACUGAGAACCUGAAGCAC	1059
MAPT-2269	cadena de sentido de 19mer	2269-2346 (Hs-Mf)	GCAAAUAGUCUACAAACCA	1060
MAPT-2270	cadena de sentido de	2270-2347 (Hs-Mf)	CAAAUAGUCUACAAACCAG	1061

	19mer			
MAPT-2271	cadena de sentido de 19mer	2271-2348 (Hs-Mf)	AAAUAGUCUACAAACCAGU	1062
MAPT-2272	cadena de sentido de 19mer	2272-2349 (Hs-Mf)	AAUAGUCUACAAACCAGUU	1063
MAPT-2273	cadena de sentido de 19mer	2273-2350 (Hs-Mf)	AUAGUCUACAAACCAGUUG	1064
MAPT-2274	cadena de sentido de 19mer	2274-2351 (Hs-Mf)	UAGUCUACAAACCAGUUGA	1065
MAPT-2275	cadena de sentido de 19mer	2275-2352 (Hs-Mf)	AGUCUACAAACCAGUUGAC	1066
MAPT-2276	cadena de sentido de 19mer	2276-2353 (Hs-Mf)	GUCUACAAACCAGUUGACC	1067
MAPT-2277	cadena de sentido de 19mer	2277-2354 (Hs-Mf)	UCUACAAACCAGUUGACCU	1068
MAPT-2278	cadena de sentido de 19mer	2278-2355 (Hs-Mf)	CUACAAACCAGUUGACCUG	1069
MAPT-2279	cadena de sentido de 19mer	2279-2356 (Hs-Mf)	UACAAACCAGUUGACCUGA	1070
MAPT-2280	cadena de sentido de 19mer	2280-2357 (Hs-Mf)	ACAAACCAGUUGACCUGAG	1071
MAPT-2281	cadena de sentido de	2281-2358 (Hs-Mf)	CAAACCAGUUGACCUGAGC	1072

	19mer			
MAPT-2282	cadena de sentido de 19mer	2282-2359 (Hs-Mf)	AAACCAGUUGACCUGAGCA	1073
MAPT-2283	cadena de sentido de 19mer	2283-2360 (Hs-Mf)	AACCAGUUGACCUGAGCAA	1074
MAPT-2284	cadena de sentido de 19mer	2284-2361 (Hs-Mf)	ACCAGUUGACCUGAGCAAG	1075
MAPT-2286	cadena de sentido de 19mer	2286-2363 (Hs-Mf)	CAGUUGACCUGAGCAAGGU	1076
MAPT-2288	cadena de sentido de 19mer	2288-2365 (Hs-Mf)	GUUGACCUGAGCAAGGUGA	1077
MAPT-2289	cadena de sentido de 19mer	2289-2366 (Hs-Mf)	UUGACCUGAGCAAGGUGAC	1078
MAPT-2291	cadena de sentido de 19mer	2291-2368 (Hs-Mf)	GACCUGAGCAAGGUGACCU	1079
MAPT-2294	cadena de sentido de 19mer	2294-2371 (Hs-Mf)	CUGAGCAAGGUGACCUCCA	1080
MAPT-2299	cadena de sentido de 19mer	2299-2376 (Hs-Mf)	CAAGGUGACCUCCAAGUGU	1081
MAPT-2300	cadena de sentido de 19mer	2300-2377 (Hs-Mf)	AAGGUGACCUCCAAGUGUG	1082
MAPT-2301	cadena de sentido de	2301-2378 (Hs-Mf)	AGGUGACCUCCAAGUGUGG	1083

	19mer			
MAPT-2308	cadena de sentido de 19mer	2308-2385 (Hs-Mf)	CUCCAAGUGUGGCUCAUUA	1084
MAPT-2316	cadena de sentido de 19mer	2316-2393 (Hs-Mf)	GUGGCUCAUUAGGCAACAU	1085
MAPT-2317	cadena de sentido de 19mer	2317-2394 (Hs-Mf)	UGGCUCAUUAGGCAACAUC	1086
MAPT-2319	cadena de sentido de 19mer	2319-2396 (Hs-Mf)	GCUCAUUAGGCAACAUCCA	1087
MAPT-2320	cadena de sentido de 19mer	2320-2397 (Hs-Mf)	CUCAUUAGGCAACAUCCAU	1088
MAPT-2322	cadena de sentido de 19mer	2322-2399 (Hs-Mf)	CAUUAGGCAACAUCCAUCA	1089
MAPT-2323	cadena de sentido de 19mer	2323-2400 (Hs-Mf)	AUUAGGCAACAUCCAUCAU	1090
MAPT-2324	cadena de sentido de 19mer	2324-2401 (Hs-Mf)	UUAGGCAACAUCCAUCAUA	1091
MAPT-2326	cadena de sentido de 19mer	2326-2403 (Hs-Mf)	AGGCAACAUCCAUCAUAAA	1092
MAPT-2330	cadena de sentido de 19mer	2330-2407 (Hs-Mf)	AACAUCCAUCAUAAACCAG	1093
MAPT-2356	cadena de sentido de	2356-2433 (Hs-Mf)	CCAGGUGGAAGUAAAAUCU	1094

	19mer			
MAPT-2357	cadena de sentido de 19mer	2357-2434 (Hs-Mf)	CAGGUGGAAGUAAAAUCUG	1095
MAPT-2358	cadena de sentido de 19mer	2358-2435 (Hs-Mf)	AGGUGGAAGUAAAAUCUGA	1096
MAPT-2359	cadena de sentido de 19mer	2359-2436 (Hs-Mf)	GGUGGAAGUAAAAUCUGAG	1097
MAPT-2360	cadena de sentido de 19mer	2360-2437 (Hs-Mf)	GUGGAAGUAAAAUCUGAGA	1098
MAPT-2361	cadena de sentido de 19mer	2361-2438 (Hs-Mf)	UGGAAGUAAAAUCUGAGAA	1099
MAPT-2362	cadena de sentido de 19mer	2362-2439 (Hs-Mf)	GGAAGUAAAAUCUGAGAAG	1100
MAPT-2363	cadena de sentido de 19mer	2363-2440 (Hs-Mf)	GAAGUAAAAUCUGAGAAGC	1101
MAPT-2364	cadena de sentido de 19mer	2364-2441 (Hs-Mf)	AAGUAAAAUCUGAGAAGCU	1102
MAPT-2365	cadena de sentido de 19mer	2365 (Hs)	AGUAAAAUCUGAGAAGCUU	1103
MAPT-2372	cadena de sentido de 19mer	2372 (Hs)	UCUGAGAAGCUUGACUUCA	1104
MAPT-2373	cadena de sentido de	2373 (Hs)	CUGAGAAGCUUGACUUCAA	1105

	19mer			
MAPT-2374	cadena de sentido de 19mer	2374 (Hs)	UGAGAAGCUUGACUUCAAG	1106
MAPT-2375	cadena de sentido de 19mer	2375 (Hs)	GAGAAGCUUGACUUCAAGG	1107
MAPT-2376	cadena de sentido de 19mer	2376 (Hs)	AGAAGCUUGACUUCAAGGA	1108
MAPT-2377	cadena de sentido de 19mer	2377 (Hs)	GAAGCUUGACUUCAAGGAC	1109
MAPT-2378	cadena de sentido de 19mer	2378 (Hs)	AAGCUUGACUUCAAGGACA	1110
MAPT-2379	cadena de sentido de 19mer	2379 (Hs)	AGCUUGACUUCAAGGACAG	1111
MAPT-2380	cadena de sentido de 19mer	2380 (Hs)	GCUUGACUUCAAGGACAGA	1112
MAPT-2381	cadena de sentido de 19mer	2381 (Hs)	CUUGACUUCAAGGACAGAG	1113
MAPT-2382	cadena de sentido de 19mer	2382 (Hs)	UUGACUUCAAGGACAGAGU	1114
MAPT-2390	cadena de sentido de 19mer	2390 (Hs)	AAGGACAGAGUCCAGUCGA	1115
MAPT-2391	cadena de sentido de	2391 (Hs)	AGGACAGAGUCCAGUCGAA	1116

	19mer			
MAPT-2414	cadena de sentido de 19mer	2414-2491 (Hs-Mf)	GGGUCCCUGGACAAUAUCA	1117
MAPT-2448	cadena de sentido de 19mer	2448-2525 (Hs-Mf)	GAGGAAAUAAAAAGAUUGA	1118
MAPT-2449	cadena de sentido de 19mer	2449-2526 (Hs-Mf)	AGGAAAUAAAAAGAUUGAA	1119
MAPT-2450	cadena de sentido de 19mer	2450-2527 (Hs-Mf)	GGAAAUAAAAAGAUUGAAA	1120
MAPT-2451	cadena de sentido de 19mer	2451-2528 (Hs-Mf)	GAAAUAAAAAGAUUGAAAC	1121
MAPT-2452	cadena de sentido de 19mer	2452-2529 (Hs-Mf)	AAAUAAAAAGAUUGAAACC	1122
MAPT-2453	cadena de sentido de 19mer	2453-2530 (Hs-Mf)	AAUAAAAAGAUUGAAACCC	1123
MAPT-2454	cadena de sentido de 19mer	2454-2531 (Hs-Mf)	AUAAAAAGAUUGAAACCCA	1124
MAPT-2456	cadena de sentido de 19mer	2456-2533 (Hs-Mf)	AAAAAGAUUGAAACCCACA	1125
MAPT-2457	cadena de sentido de 19mer	2457-2534 (Hs-Mf)	AAAAGAUUGAAACCCACAA	1126
MAPT-2567	cadena de sentido de	2567 (Hs)	CGGCAUCUCAGCAAUGUCU	1127

	19mer			
MAPT-2598	cadena de sentido de 19mer	2598-2675 (Hs-Mf)	GCAUCGACAUGGUAGACUC	1128
MAPT-2657	cadena de sentido de 19mer	2657-2734 (Hs-Mf)	CUGGCCAAGCAGGGUUUGU	1129
MAPT-2723	cadena de sentido de 19mer	2723-2800 (Hs-Mf)	AGAGUGUGGAAAAAAAAAG	1130
MAPT-2724	cadena de sentido de 19mer	2724-2801 (Hs-Mf)	GAGUGUGGAAAAAAAAAGA	1131
MAPT-2726	cadena de sentido de 19mer	2726-2803 (Hs-Mf)	GUGUGGAAAAAAAAAGAAU	1132
MAPT-2784	cadena de sentido de 19mer	2784-2860-1 desemparejamiento (Hs-Mf)	GCAGUUCGGUUAAUUGGUU	1133
MAPT-2963	cadena de sentido de 19mer	2963-3039 (Hs-Mf)	GGCAAUUCCUUUUGAUUCU	1134
MAPT-3110	cadena de sentido de 19mer	3110-3186 (Hs-Mf)	AGCAACAAAGGAUUUGAAA	1135
MAPT-3114	cadena de sentido de 19mer	3114-3190 (Hs-Mf)	ACAAAGGAUUUGAAACUUG	1136
MAPT-3116	cadena de sentido de 19mer	3116-3192 (Hs-Mf)	AAAGGAUUUGAAACUUGGU	1137
MAPT-3118	cadena de	3118-3194	AGGAUUUGAAACUUGGUGU	1138

	sentido de 19mer	(Hs-Mf)		
MAPT-3158	cadena de sentido de 19mer	3158-3234 (Hs-Mf)	CGAUGUCAACCUUGUGUGA	1139
MAPT-3503	cadena de sentido de 19mer	3503-3576 (Hs-Mf)	AAAGACUGACCUUGAUGUC	1140
MAPT-3589	cadena de sentido de 19mer	3589-3661 (Hs-Mf)	CUCCACAGAAACCCUGUUU	1141
MAPT-3591	cadena de sentido de 19mer	3591-3663 (Hs-Mf)	CCACAGAAACCCUGUUUUA	1142
MAPT-3592	cadena de sentido de 19mer	3592-3664 (Hs-Mf)	CACAGAAACCCUGUUUUAU	1143
MAPT-3593	cadena de sentido de 19mer	3593-3665 (Hs-Mf)	ACAGAAACCCUGUUUUAUU	1144
MAPT-3594	cadena de sentido de 19mer	3594-3666 (Hs-Mf)	CAGAAACCCUGUUUUAUUG	1145
MAPT-3595	cadena de sentido de 19mer	3595-3667 (Hs-Mf)	AGAAACCCUGUUUUAUUGA	1146
MAPT-3596	cadena de sentido de 19mer	3596-3668 (Hs-Mf)	GAAACCCUGUUUUAUUGAG	1147
MAPT-3597	cadena de sentido de 19mer	3597-3669 (Hs-Mf)	AAACCCUGUUUUAUUGAGU	1148
MAPT-3598	cadena de	3598-3670	AACCCUGUUUUAUUGAGUU	1149

	sentido de 19mer	(Hs-Mf)		
MAPT-3599	cadena de sentido de 19mer	3599-3671 (Hs-Mf)	ACCCUGUUUUAUUGAGUUC	1150
MAPT-3600	cadena de sentido de 19mer	3600-3672 (Hs-Mf)	CCCUGUUUUAUUGAGUUCU	1151
MAPT-3601	cadena de sentido de 19mer	3601-3673 (Hs-Mf)	CCUGUUUUAUUGAGUUCUG	1152
MAPT-3602	cadena de sentido de 19mer	3602-3674 (Hs-Mf)	CUGUUUUAUUGAGUUCUGA	1153
MAPT-3603	cadena de sentido de 19mer	3603-3675 (Hs-Mf)	UGUUUUAUUGAGUUCUGAA	1154
MAPT-3605	cadena de sentido de 19mer	3605-3677 (Hs-Mf)	UUUUAUUGAGUUCUGAAGG	1155
MAPT-3607	cadena de sentido de 19mer	3607-3679 (Hs-Mf)	UUAUUGAGUUCUGAAGGUU	1156
MAPT-3609	cadena de sentido de 19mer	3609-3681 (Hs-Mf)	AUUGAGUUCUGAAGGUUGG	1157
MAPT-3610	cadena de sentido de 19mer	3610-3682 (Hs-Mf)	UUGAGUUCUGAAGGUUGGA	1158
MAPT-3677	cadena de sentido de 19mer	3677-3749 (Hs-Mf)	AACCAGUUCUCUUUGUAAG	1159
MAPT-3678	cadena de	3678-3750	ACCAGUUCUCUUUGUAAGG	1160

	sentido de 19mer	(Hs-Mf)		
MAPT-3679	cadena de sentido de 19mer	3679-3751 (Hs-Mf)	CCAGUUCUCUUUGUAAGGA	1161
MAPT-3680	cadena de sentido de 19mer	3680-3752 (Hs-Mf)	CAGUUCUCUUUGUAAGGAC	1162
MAPT-3958	cadena de sentido de 19mer	3958-4030 (Hs-Mf)	CUACUCCAUACUGAGGGUG	1163
MAPT-3959	cadena de sentido de 19mer	3959-4031 (Hs-Mf)	UACUCCAUACUGAGGGUGA	1164
MAPT-3960	cadena de sentido de 19mer	3960-4032 (Hs-Mf)	ACUCCAUACUGAGGGUGAA	1165
MAPT-3961	cadena de sentido de 19mer	3961-4033 (Hs-Mf)	CUCCAUACUGAGGGUGAAA	1166
MAPT-3965	cadena de sentido de 19mer	3965-4037 (Hs-Mf)	AUACUGAGGGUGAAAUUAA	1167
MAPT-3970	cadena de sentido de 19mer	3970-4042 (Hs-Mf)	GAGGGUGAAAUUAAGGGAA	1168
MAPT-4146	cadena de sentido de 19mer	4146-4218 (Hs-Mf)	GGUGUUUCUGCCUUGUUGA	1169
MAPT-4474	cadena de sentido de 19mer	4474-4545 (Hs-Mf)	CUGGAGCAGCUGAACAUAU	1170
MAPT-4475	cadena de	4475-4546	UGGAGCAGCUGAACAUAUA	1171

	sentido de 19mer	(Hs-Mf)		
MAPT-4477	cadena de sentido de 19mer	4477-4548 (Hs-Mf)	GAGCAGCUGAACAUAUACA	1172
MAPT-4478	cadena de sentido de 19mer	4478-4549 (Hs-Mf)	AGCAGCUGAACAUAUACAU	1173
MAPT-4479	cadena de sentido de 19mer	4479-4550 (Hs-Mf)	GCAGCUGAACAUAUACAUA	1174
MAPT-4480	cadena de sentido de 19mer	4480-4551 (Hs-Mf)	CAGCUGAACAUAUACAUAG	1175
MAPT-4481	cadena de sentido de 19mer	4481-4552 (Hs-Mf)	AGCUGAACAUAUACAUAGA	1176
MAPT-4482	cadena de sentido de 19mer	4482-4553 (Hs-Mf)	GCUGAACAUAUACAUAGAU	1177
MAPT-4485	cadena de sentido de 19mer	4485-4556 (Hs-Mf)	GAACAUAUACAUAGAUGUU	1178
MAPT-4486	cadena de sentido de 19mer	4486-4557 (Hs-Mf)	AACAUAUACAUAGAUGUUG	1179
MAPT-4532	cadena de sentido de 19mer	4532 (Hs)	GAGUUGUAGUUGGAUUUGU	1180
MAPT-4533	cadena de sentido de 19mer	4533 (Hs)	AGUUGUAGUUGGAUUUGUC	1181
MAPT-4539	cadena de	4539-4610	AGUUGGAUUUGUCUGUUUA	1182

	sentido de 19mer	(Hs-Mf)		
MAPT-4540	cadena de sentido de 19mer	4540-4611 (Hs-Mf)	GUUGGAUUUGUCUGUUUAU	1183
MAPT-4541	cadena de sentido de 19mer	4541-4612 (Hs-Mf)	UUGGAUUUGUCUGUUUAUG	1184
MAPT-4543	cadena de sentido de 19mer	4543-4614 (Hs-Mf)	GGAUUUGUCUGUUUAUGCU	1185
MAPT-4544	cadena de sentido de 19mer	4544-4615 (Hs-Mf)	GAUUUGUCUGUUUAUGCUU	1186
MAPT-4545	cadena de sentido de 19mer	4545-4616 (Hs-Mf)	AUUUGUCUGUUUAUGCUUG	1187
MAPT-4546	cadena de sentido de 19mer	4546-4617 (Hs-Mf)	UUUGUCUGUUUAUGCUUGG	1188
MAPT-4547	cadena de sentido de 19mer	4547-4618 (Hs-Mf)	UUGUCUGUUUAUGCUUGGA	1189
MAPT-4548	cadena de sentido de 19mer	4548-4619 (Hs-Mf)	UGUCUGUUUAUGCUUGGAU	1190
MAPT-4549	cadena de sentido de 19mer	4549-4620 (Hs-Mf)	GUCUGUUUAUGCUUGGAUU	1191
MAPT-4550	cadena de sentido de 19mer	4550-4621 (Hs-Mf)	UCUGUUUAUGCUUGGAUUC	1192
MAPT-4551	cadena de	4551-4622	CUGUUUAUGCUUGGAUUCA	1193

	sentido de 19mer	(Hs-Mf)		
MAPT-4552	cadena de sentido de 19mer	4552-4623 (Hs-Mf)	UGUUUAUGCUUGGAUUCAC	1194
MAPT-4554	cadena de sentido de 19mer	4554-4625 (Hs-Mf)	UUUAUGCUUGGAUUCACCA	1195
MAPT-4556	cadena de sentido de 19mer	4556-4627 (Hs-Mf)	UAUGCUUGGAUUCACCAGA	1196
MAPT-4557	cadena de sentido de 19mer	4557-4628 (Hs-Mf)	AUGCUUGGAUUCACCAGAG	1197
MAPT-4558	cadena de sentido de 19mer	4558-4629 (Hs-Mf)	UGCUUGGAUUCACCAGAGU	1198
MAPT-4559	cadena de sentido de 19mer	4559-4630 (Hs-Mf)	GCUUGGAUUCACCAGAGUG	1199
MAPT-4560	cadena de sentido de 19mer	4560-4631 (Hs-Mf)	CUUGGAUUCACCAGAGUGA	1200
MAPT-4561	cadena de sentido de 19mer	4561-4632 (Hs-Mf)	UUGGAUUCACCAGAGUGAC	1201
MAPT-4562	cadena de sentido de 19mer	4562-4633 (Hs-Mf)	UGGAUUCACCAGAGUGACU	1202
MAPT-4563	cadena de sentido de 19mer	4563-4634 (Hs-Mf)	GGAUUCACCAGAGUGACUA	1203
MAPT-4564	cadena de	4564-4635	GAUUCACCAGAGUGACUAU	1204

	sentido de 19mer	(Hs-Mf)		
MAPT-4615	cadena de sentido de 19mer	4615-4687 (Hs-Mf)	ACGCAUGUAUCUUGAAAUG	1205
MAPT-4616	cadena de sentido de 19mer	4616-4688 (Hs-Mf)	CGCAUGUAUCUUGAAAUGC	1206
MAPT-4617	cadena de sentido de 19mer	4617-4689 (Hs-Mf)	GCAUGUAUCUUGAAAUGCU	1207
MAPT-4618	cadena de sentido de 19mer	4618-4690 (Hs-Mf)	CAUGUAUCUUGAAAUGCUU	1208
MAPT-4619	cadena de sentido de 19mer	4619-4691 (Hs-Mf)	AUGUAUCUUGAAAUGCUUG	1209
MAPT-4620	cadena de sentido de 19mer	4620-4692 (Hs-Mf)	UGUAUCUUGAAAUGCUUGU	1210
MAPT-4621	cadena de sentido de 19mer	4621-4693 (Hs-Mf)	GUAUCUUGAAAUGCUUGUA	1211
MAPT-4622	cadena de sentido de 19mer	4622-4694 (Hs-Mf)	UAUCUUGAAAUGCUUGUAA	1212
MAPT-4623	cadena de sentido de 19mer	4623-4695 (Hs-Mf)	AUCUUGAAAUGCUUGUAAA	1213
MAPT-4625	cadena de sentido de 19mer	4625-4697 (Hs-Mf)	CUUGAAAUGCUUGUAAAGA	1214
MAPT-4627	cadena de	4627-4699	UGAAAUGCUUGUAAAGAGG	1215

	sentido de 19mer	(Hs-Mf)		
MAPT-4628	cadena de sentido de 19mer	4628-4700 (Hs-Mf)	GAAAUGCUUGUAAAGAGGU	1216
MAPT-4629	cadena de sentido de 19mer	4629-4701 (Hs-Mf)	AAAUGCUUGUAAAGAGGUU	1217
MAPT-4630	cadena de sentido de 19mer	4630-4702 (Hs-Mf)	AAUGCUUGUAAAGAGGUUU	1218
MAPT-4632	cadena de sentido de 19mer	4632-4704 (Hs-Mf)	UGCUUGUAAAGAGGUUUCU	1219
MAPT-4633	cadena de sentido de 19mer	4633-4705 (Hs-Mf)	GCUUGUAAAGAGGUUUCUA	1220
MAPT-4825	cadena de sentido de 19mer	4825-4897 (Hs-Mf)	ACAGGAUUAGGACUGAAGC	1221
MAPT-4828	cadena de sentido de 19mer	4828-4900 (Hs-Mf)	GGAUUAGGACUGAAGCGAU	1222
MAPT-5682	cadena de sentido de 19mer	5682-5743 (Hs-Mf)	GAAGUUCUUGUGCCCUGCU	1223
MAPT-5958	cadena de sentido de 19mer	5958 (Hs)	AAGCUGCUGACUCACUUUA	1224
MAPT-5959	cadena de sentido de 19mer	5959 (Hs)	AGCUGCUGACUCACUUUAU	1225
MAPT-5961	cadena de	5961 (Hs)	CUGCUGACUCACUUUAUCA	1226

	sentido de 19mer			
MAPT-5963	cadena de sentido de 19mer	5963 (Hs)	GCUGACUCACUUUAUCAAU	1227
MAPT-5964	cadena de sentido de 19mer	5964 (Hs)	CUGACUCACUUUAUCAAUA	1228
MAPT-5965	cadena de sentido de 19mer	5965 (Hs)	UGACUCACUUUAUCAAUAG	1229
MAPT-5966	cadena de sentido de 19mer	5966-6021 (Hs-Mf)	GACUCACUUUAUCAAUAGU	1230
MAPT-5967	cadena de sentido de 19mer	5967-6022 (Hs-Mf)	ACUCACUUUAUCAAUAGUU	1231
MAPT-5968	cadena de sentido de 19mer	5968-6023 (Hs-Mf)	CUCACUUUAUCAAUAGUUC	1232
MAPT-6006	cadena de sentido de 19mer	6006-6061 (Hs-Mf)	GGUGAGACUGUAUCCUGUU	1233
MAPT-6007	cadena de sentido de 19mer	6007-6062 (Hs-Mf)	GUGAGACUGUAUCCUGUUU	1234
MAPT-6008	cadena de sentido de 19mer	6008-6063 (Hs-Mf)	UGAGACUGUAUCCUGUUUG	1235
MAPT-6009	cadena de sentido de 19mer	6009-6064 (Hs-Mf)	GAGACUGUAUCCUGUUUGC	1236
MAPT-6010	cadena de	6010-6065	AGACUGUAUCCUGUUUGCU	1237

	sentido de 19mer	(Hs-Mf)		
MAPT-6011	cadena de sentido de 19mer	6011-6066 (Hs-Mf)	GACUGUAUCCUGUUUGCUA	1238
MAPT-6012	cadena de sentido de 19mer	6012-6067 (Hs-Mf)	ACUGUAUCCUGUUUGCUAU	1239
MAPT-6013	cadena de sentido de 19mer	6013-6068 (Hs-Mf)	CUGUAUCCUGUUUGCUAUU	1240
MAPT-6014	cadena de sentido de 19mer	6014-6069 (Hs-Mf)	UGUAUCCUGUUUGCUAUUG	1241
MAPT-6015	cadena de sentido de 19mer	6015-6070 (Hs-Mf)	GUAUCCUGUUUGCUAUUGC	1242
MAPT-6017	cadena de sentido de 19mer	6017-6072 (Hs-Mf)	AUCCUGUUUGCUAUUGCUU	1243
MAPT-6119	cadena de sentido de 19mer	6119-6174 (Hs-Mf)	GCCUCGUAACCCUUUUCAU	1244
MAPT-6628	cadena de sentido de 19mer	6628-6689 (Hs-Mf)	GAGUUUGCCAUGUUGAGCA	1245
MAPT-6629	cadena de sentido de 19mer	6629-6690 (Hs-Mf)	AGUUUGCCAUGUUGAGCAG	1246
MAPT-6631	cadena de sentido de 19mer	6631-6692 (Hs-Mf)	UUUGCCAUGUUGAGCAGGA	1247
MAPT-6672	cadena de	6672-6733	CCAUGAUUUCUUCGGUAAU	1248

	sentido de 19mer	(Hs-Mf)		
MAPT-6731	cadena de sentido de 19mer	6731 (Hs)	GCUUUCUGUCUGUGAAUGU	1249
MAPT-6732	cadena de sentido de 19mer	6732 (Hs)	CUUUCUGUCUGUGAAUGUC	1250
MAPT-6738	cadena de sentido de 19mer	6738-6799 (Hs-Mf)	GUCUGUGAAUGUCUAUAUA	1251
MAPT-6739	cadena de sentido de 19mer	6739-6800 (Hs-Mf)	UCUGUGAAUGUCUAUAUAG	1252
MAPT-6740	cadena de sentido de 19mer	6740-6801 (Hs-Mf)	CUGUGAAUGUCUAUAUAGU	1253
MAPT-6741	cadena de sentido de 19mer	6741-6802 (Hs-Mf)	UGUGAAUGUCUAUAUAGUG	1254
MAPT-6742	cadena de sentido de 19mer	6742-6803 (Hs-Mf)	GUGAAUGUCUAUAUAGUGU	1255
MAPT-6743	cadena de sentido de 19mer	6743-6804 (Hs-Mf)	UGAAUGUCUAUAUAGUGUA	1256
MAPT-6745	cadena de sentido de 19mer	6745-6806 (Hs-Mf)	AAUGUCUAUAUAGUGUAUU	1257
MAPT-6748	cadena de sentido de 19mer	6748-6809 (Hs-Mf)	GUCUAUAUAGUGUAUUGUG	1258
MAPT-6749	cadena de	6749-6810	UCUAUAUAGUGUAUUGUGU	1259

	sentido de 19mer	(Hs-Mf)		
MAPT-6750	cadena de sentido de 19mer	6750-6811 (Hs-Mf)	CUAUAUAGUGUAUUGUGUG	1260
MAPT-6751	cadena de sentido de 19mer	6751-6812 (Hs-Mf)	UAUAUAGUGUAUUGUGUGU	1261
MAPT-6752	cadena de sentido de 19mer	6752-6813 (Hs-Mf)	AUAUAGUGUAUUGUGUGUU	1262
MAPT-6753	cadena de sentido de 19mer	6753-6814 (Hs-Mf)	UAUAGUGUAUUGUGUGUUU	1263
MAPT-6754	cadena de sentido de 19mer	6754-6815 (Hs-Mf)	AUAGUGUAUUGUGUGUUUU	1264
MAPT-6755	cadena de sentido de 19mer	6755-6816 (Hs-Mf)	UAGUGUAUUGUGUGUUUUA	1265
MAPT-6756	cadena de sentido de 19mer	6756-6817 (Hs-Mf)	AGUGUAUUGUGUGUUUUAA	1266
MAPT-6757	cadena de sentido de 19mer	6757-6818 (Hs-Mf)	GUGUAUUGUGUGUUUUAAC	1267
MAPT-6758	cadena de sentido de 19mer	6758-6819 (Hs-Mf)	UGUAUUGUGUGUUUUAACA	1268
MAPT-6759	cadena de sentido de 19mer	6759-6820 (Hs-Mf)	GUAUUGUGUGUUUUAACAA	1269
MAPT-6760	cadena de	6760-6821	UAUUGUGUGUUUUAACAAA	1270

	sentido de 19mer	(Hs-Mf)		
MAPT-6761	cadena de sentido de 19mer	6761-6822 (Hs-Mf)	AUUGUGUGUUUUAACAAAU	1271
MAPT-6762	cadena de sentido de 19mer	6762-6823 (Hs-Mf)	UUGUGUGUUUUAACAAAUG	1272
MAPT-6763	cadena de sentido de 19mer	6763-6824 (Hs-Mf)	UGUGUGUUUUAACAAAUGA	1273
MAPT-6764	cadena de sentido de 19mer	6764-6825 (Hs-Mf)	GUGUGUUUUAACAAAUGAU	1274
MAPT-6765	cadena de sentido de 19mer	6765-6826 (Hs-Mf)	UGUGUUUUAACAAAUGAUU	1275
MAPT-6766	cadena de sentido de 19mer	6766-6827 (Hs-Mf)	GUGUUUUAACAAAUGAUUU	1276
MAPT-6767	cadena de sentido de 19mer	6767-6828 (Hs-Mf)	UGUUUUAACAAAUGAUUUA	1277
MAPT-6768	cadena de sentido de 19mer	6768-6829 (Hs-Mf)	GUUUUAACAAAUGAUUUAC	1278
MAPT-6769	cadena de sentido de 19mer	6769-6830 (Hs-Mf)	UUUUAACAAAUGAUUUACA	1279
MAPT-6772	cadena de sentido de 19mer	6772-6833 (Hs-Mf)	UAACAAAUGAUUUACACUG	1280
MAPT-6773	cadena de	6773-6834	AACAAAUGAUUUACACUGA	1281

	sentido de 19mer	(Hs-Mf)		
MAPT-6774	cadena de sentido de 19mer	6774-6835 (Hs-Mf)	ACAAAUGAUUUACACUGAC	1282
MAPT-6775	cadena de sentido de 19mer	6775-6836 (Hs-Mf)	CAAAUGAUUUACACUGACU	1283
MAPT-6777	cadena de sentido de 19mer	6777-6838 (Hs-Mf)	AAUGAUUUACACUGACUGU	1284
MAPT-6778	cadena de sentido de 19mer	6778-6839 (Hs-Mf)	AUGAUUUACACUGACUGUU	1285
MAPT-6779	cadena de sentido de 19mer	6779-6840 (Hs-Mf)	UGAUUUACACUGACUGUUG	1286
MAPT-6780	cadena de sentido de 19mer	6780-6841 (Hs-Mf)	GAUUUACACUGACUGUUGC	1287
MAPT-6781	cadena de sentido de 19mer	6781 (Hs)	AUUUACACUGACUGUUGCU	1288
MAPT-6789	cadena de sentido de 19mer	6789 (Hs)	UGACUGUUGCUGUAAAAGU	1289
MAPT-6792	cadena de sentido de 19mer	6792 (Hs)	CUGUUGCUGUAAAAGUGAA	1290
MAPT-6793	cadena de sentido de 19mer	6793 (Hs)	UGUUGCUGUAAAAGUGAAU	1291
MAPT-6795	cadena de	6795 (Hs)	UUGCUGUAAAAGUGAAUUU	1292

	sentido de 19mer			
MAPT-6796	cadena de sentido de 19mer	6796 (Hs)	UGCUGUAAAAGUGAAUUUG	1293
MAPT-6797	cadena de sentido de 19mer	6797 (Hs)	GCUGUAAAAGUGAAUUUGG	1294
MAPT-6798	cadena de sentido de 19mer	6798 (Hs)	CUGUAAAAGUGAAUUUGGA	1295
MAPT-2141	cadena antisentido de 19mer	2141-2218-966 (Hs-Mf-Mm)	GCUGGUGCUUCAGGUUCUC	1296
MAPT-2142	cadena antisentido de 19mer	2142-2219-967 (Hs-Mf-Mm)	GGCUGGUGCUUCAGGUUCU	1297
MAPT-2303	cadena antisentido de 19mer	2303-2380-1128 (Hs-Mf-Mm)	AGCCACACUUGGAGGUCAC	1298
MAPT-2347	cadena antisentido de 19mer	2347-2424-1172 (Hs-Mf-Mm)	UUCCACCUGGCCACCUCCU	1299
MAPT-2349	cadena antisentido de 19mer	2349-2426-1174 (Hs-Mf-Mm)	ACUUCCACCUGGCCACCUC	1300
MAPT-2350	cadena antisentido de 19mer	2350-2427-1175 (Hs-Mf-Mm)	UACUUCCACCUGGCCACCU	1301
MAPT-2351	cadena antisentido de 19mer	2351-2428-1176 (Hs-Mf-Mm)	UUACUUCCACCUGGCCACC	1302
MAPT-2352	cadena	2352-2429-	UUUACUUCCACCUGGCCAC	1303

	antisentido de 19mer	1177 (Hs-Mf-Mm)		
MAPT-2353	cadena antisentido de 19mer	2353-2430-1178 (Hs-Mf-Mm)	UUUUACUUCCACCUGGCCA	1304
MAPT-2354	cadena antisentido de 19mer	2354-2431-1179 (Hs-Mf-Mm)	AUUUUACUUCCACCUGGCC	1305
MAPT-2355	cadena antisentido de 19mer	2355-2432-1180 (Hs-Mf-Mm)	GAUUUUACUUCCACCUGGC	1306
MAPT-2459	cadena antisentido de 19mer	2459-2536-1284 (Hs-Mf-Mm)	GCUUGUGGGUUUCAAUCUU	1307
MAPT-2460	cadena antisentido de 19mer	2460-2537-1285 (Hs-Mf-Mm)	AGCUUGUGGGUUUCAAUCU	1308
MAPT-2461	cadena antisentido de 19mer	2461-2538-1286 (Hs-Mf-Mm)	CAGCUUGUGGGUUUCAAUC	1309
MAPT-2462	cadena antisentido de 19mer	2462-2539-1287 (Hs-Mf-Mm)	UCAGCUUGUGGGUUUCAAU	1310
MAPT-2463	cadena antisentido de 19mer	2463-2540-1288 (Hs-Mf-Mm)	GUCAGCUUGUGGGUUUCAA	1311
MAPT-2464	cadena antisentido de 19mer	2464-2541-1289 (Hs-Mf-Mm)	GGUCAGCUUGUGGGUUUCA	1312
MAPT-2465	cadena antisentido de 19mer	2465-2542-1290 (Hs-Mf-Mm)	AGGUCAGCUUGUGGGUUUC	1313
MAPT-2466	cadena	2466-2543-	AAGGUCAGCUUGUGGGUUU	1314

	antisentido de 19mer	1291 (Hs-Mf-Mm)		
MAPT-2467	cadena antisentido de 19mer	2467-2544-1292 (Hs-Mf-Mm)	GAAGGUCAGCUUGUGGGUU	1315
MAPT-2495	cadena antisentido de 19mer	2495-2572-1320 (Hs-Mf-Mm)	GGUCUGUCUUGGCUUUGGC	1316
MAPT-2496	cadena antisentido de 19mer	2496-2573-1321 (Hs-Mf-Mm)	UGGUCUGUCUUGGCUUUGG	1317
MAPT-3686	cadena antisentido de 19mer	3686-3758-2505 (Hs-Mf-Mm)	GCACAAGUCCUUACAAAGA	1318
MAPT-3687	cadena antisentido de 19mer	3687-3759-2506 (Hs-Mf-Mm)	GGCACAAGUCCUUACAAAG	1319
MAPT-3688	cadena antisentido de 19mer	3688-3760-2507 (Hs-Mf-Mm)	AGGCACAAGUCCUUACAAA	1320
MAPT-3691	cadena antisentido de 19mer	3691-3763-2510 (Hs-Mf-Mm)	AAGAGGCACAAGUCCUUAC	1321
MAPT-3692	cadena antisentido de 19mer	3692-3764-2511 (Hs-Mf-Mm)	CAAGAGGCACAAGUCCUUA	1322
MAPT-3693	cadena antisentido de 19mer	3693-3765-2512 (Hs-Mf-Mm)	CCAAGAGGCACAAGUCCUU	1323
MAPT-4534	cadena antisentido de 19mer	4534-4605-3332 (Hs-Mf-Mm)	AGACAAAUCCAACUACAAC	1324
MAPT-4535	cadena	4535-4606-	CAGACAAAUCCAACUACAA	1325

	antisentido de 19mer	3333 (Hs-Mf-Mm)		
MAPT-4536	cadena antisentido de 19mer	4536-4607-3334 (Hs-Mf-Mm)	ACAGACAAAUCCAACUACA	1326
MAPT-4537	cadena antisentido de 19mer	4537-4608-3335 (Hs-Mf-Mm)	AACAGACAAAUCCAACUAC	1327
MAPT-4538	cadena antisentido de 19mer	4538-4609-3336 (Hs-Mf-Mm)	AAACAGACAAAUCCAACUA	1328
MAPT-4566	cadena antisentido de 19mer	4566-4637-3362 (Hs-Mf-Mm)	UCAUAGUCACUCUGGUGAA	1329
MAPT-4567	cadena antisentido de 19mer	4567-4638-3363 (Hs-Mf-Mm)	AUCAUAGUCACUCUGGUGA	1330
MAPT-4568	cadena antisentido de 19mer	4568-4639-3364 (Hs-Mf-Mm)	UAUCAUAGUCACUCUGGUG	1331
MAPT-4569	cadena antisentido de 19mer	4569-4640-3365 (Hs-Mf-Mm)	CUAUCAUAGUCACUCUGGU	1332
MAPT-4570	cadena antisentido de 19mer	4570-4641-3366 (Hs-Mf-Mm)	ACUAUCAUAGUCACUCUGG	1333
MAPT-4571	cadena antisentido de 19mer	4571-4642-3367 (Hs-Mf-Mm)	CACUAUCAUAGUCACUCUG	1334
MAPT-4572	cadena antisentido de 19mer	4572-4643-3368 (Hs-Mf-Mm)	UCACUAUCAUAGUCACUCU	1335
MAPT-4573	cadena	4573-4644-	UUCACUAUCAUAGUCACUC	1336

	antisentido de 19mer	3369 (Hs-Mf-Mm)		
MAPT-4574	cadena antisentido de 19mer	4574-4645-3370 (Hs-Mf-Mm)	UUUCACUAUCAUAGUCACU	1337
MAPT-4575	cadena antisentido de 19mer	4575-4646-3371 (Hs-Mf-Mm)	UUUUCACUAUCAUAGUCAC	1338
MAPT-4576	cadena antisentido de 19mer	4576-4647-3372 (Hs-Mf-Mm)	CUUUUCACUAUCAUAGUCA	1339
MAPT-4577	cadena antisentido de 19mer	4577-4648-3373 (Hs-Mf-Mm)	UCUUUUCACUAUCAUAGUC	1340
MAPT-4578	cadena antisentido de 19mer	4578-4649-3374 (Hs-Mf-Mm)	UUCUUUUCACUAUCAUAGU	1341
MAPT-4579	cadena antisentido de 19mer	4579-4650-3375 (Hs-Mf-Mm)	UUUCUUUUCACUAUCAUAG	1342
MAPT-4580	cadena antisentido de 19mer	4580-4651-3376 (Hs-Mf-Mm)	UUUUCUUUUCACUAUCAUA	1343
MAPT-4605	cadena antisentido de 19mer	4605-4677-3439 (Hs-Mf-Mm)	UACAUGCGUCCUUUUUUUU	1344
MAPT-4606	cadena antisentido de 19mer	4606-4678-3440 (Hs-Mf-Mm)	AUACAUGCGUCCUUUUUUU	1345
MAPT-4607	cadena antisentido de 19mer	4607-4679-3441 (Hs-Mf-Mm)	GAUACAUGCGUCCUUUUUU	1346
MAPT-4608	cadena	4608-4680-	AGAUACAUGCGUCCUUUUU	1347

	antisentido de 19mer	3442 (Hs-Mf-Mm)		
MAPT-4609	cadena antisentido de 19mer	4609-4681-3443 (Hs-Mf-Mm)	AAGAUACAUGCGUCCUUUU	1348
MAPT-4610	cadena antisentido de 19mer	4610-4682-3444 (Hs-Mf-Mm)	CAAGAUACAUGCGUCCUUU	1349
MAPT-4611	cadena antisentido de 19mer	4611-4683-3445 (Hs-Mf-Mm)	UCAAGAUACAUGCGUCCUU	1350
MAPT-4612	cadena antisentido de 19mer	4612-4684-3446 (Hs-Mf-Mm)	UUCAAGAUACAUGCGUCCU	1351
MAPT-4613	cadena antisentido de 19mer	4613-4685-3447 (Hs-Mf-Mm)	UUUCAAGAUACAUGCGUCC	1352
MAPT-4614	cadena antisentido de 19mer	4614-4686-3448 (Hs-Mf-Mm)	AUUUCAAGAUACAUGCGUC	1353
MAPT-5969	cadena antisentido de 19mer	5969-6024-4540 (Hs-Mf-Mm)	GGAACUAUUGAUAAAGUGA	1354
MAPT-5970	cadena antisentido de 19mer	5970-6025-4541 (Hs-Mf-Mm)	UGGAACUAUUGAUAAAGUG	1355
MAPT-5971	cadena antisentido de 19mer	5971-6026-4542 (Hs-Mf-Mm)	AUGGAACUAUUGAUAAAGU	1356
MAPT-5972	cadena antisentido de 19mer	5972-6027-4543 (Hs-Mf-Mm)	AAUGGAACUAUUGAUAAAG	1357
MAPT-5973	cadena	5973-6028-	AAAUGGAACUAUUGAUAAA	1358

	antisentido de 19mer	4544 (Hs-Mf-Mm)		
MAPT-5974	cadena antisentido de 19mer	5974-6029-4545 (Hs-Mf-Mm)	UAAAUGGAACUAUUGAUAA	1359
MAPT-5975	cadena antisentido de 19mer	5975-6030-4546 (Hs-Mf-Mm)	UUAAAUGGAACUAUUGAUA	1360
MAPT-5976	cadena antisentido de 19mer	5976-6031-4547 (Hs-Mf-Mm)	UUUAAAUGGAACUAUUGAU	1361
MAPT-5977	cadena antisentido de 19mer	5977-6032-4548 (Hs-Mf-Mm)	AUUUAAAUGGAACUAUUGA	1362
MAPT-5978	cadena antisentido de 19mer	5978-6033-4549 (Hs-Mf-Mm)	AAUUUAAAUGGAACUAUUG	1363
MAPT-5979	cadena antisentido de 19mer	5979-6034-4550 (Hs-Mf-Mm)	CAAUUUAAAUGGAACUAUU	1364
MAPT-5980	cadena antisentido de 19mer	5980-6035-4551 (Hs-Mf-Mm)	UCAAUUUAAAUGGAACUAU	1365
MAPT-5981	cadena antisentido de 19mer	5981-6036-4552 (Hs-Mf-Mm)	GUCAAUUUAAAUGGAACUA	1366
MAPT-5982	cadena antisentido de 19mer	5982-6037-4553 (Hs-Mf-Mm)	AGUCAAUUUAAAUGGAACU	1367
MAPT-5983	cadena antisentido de 19mer	5983-6038-4554 (Hs-Mf-Mm)	AAGUCAAUUUAAAUGGAAC	1368
MAPT-5984	cadena	5984-6039-	GAAGUCAAUUUAAAUGGAA	1369

	antisentido de 19mer	4555 (Hs-Mf-Mm)		
MAPT-5985	cadena antisentido de 19mer	5985-6040-4556 (Hs-Mf-Mm)	UGAAGUCAAUUUAAAUGGA	1370
MAPT-6662	cadena antisentido de 19mer	6662-6723-5230 (Hs-Mf-Mm)	AAAUCAUGGGACUUGCAAG	1371
MAPT-6663	cadena antisentido de 19mer	6663-6724-5231 (Hs-Mf-Mm)	GAAAUCAUGGGACUUGCAA	1372
MAPT-6664	cadena antisentido de 19mer	6664-6725-5232 (Hs-Mf-Mm)	AGAAAUCAUGGGACUUGCA	1373
MAPT-6665	cadena antisentido de 19mer	6665-6726-5233 (Hs-Mf-Mm)	AAGAAAUCAUGGGACUUGC	1374
MAPT-6800	cadena antisentido de 19mer	6800-6861-5365 (Hs-Mf-Mm)	UUUCCAAAUUCACUUUUAC	1375
MAPT-6801	cadena antisentido de 19mer	6801-6862-5366 (Hs-Mf-Mm)	AUUUCCAAAUUCACUUUUA	1376
MAPT-6802	cadena antisentido de 19mer	6802-6863-5367 (Hs-Mf-Mm)	UAUUUCCAAAUUCACUUUU	1377
MAPT-6803	cadena antisentido de 19mer	6803-6864-5368 (Hs-Mf-Mm)	UUAUUUCCAAAUUCACUUU	1378
MAPT-6804	cadena antisentido de 19mer	6804-6865-5369 (Hs-Mf-Mm)	UUUAUUUCCAAAUUCACUU	1379
MAPT-6805	cadena	6805-6866-	CUUUAUUUCCAAAUUCACU	1380

	antisentido de 19mer	5370 (Hs-Mf-Mm)		
MAPT-6806	cadena antisentido de 19mer	6806-6867-5371 (Hs-Mf-Mm)	ACUUUAUUUCCAAAUUCAC	1381
MAPT-6807	cadena antisentido de 19mer	6807-6868-5372 (Hs-Mf-Mm)	AACUUUAUUUCCAAAUUCA	1382
MAPT-6808	cadena antisentido de 19mer	6808-6869-5373 (Hs-Mf-Mm)	UAACUUUAUUUCCAAAUUC	1383
MAPT-6809	cadena antisentido de 19mer	6809-6870-5374 (Hs-Mf-Mm)	AUAACUUUAUUUCCAAAUU	1384
MAPT-6810	cadena antisentido de 19mer	6810-6871-5375 (Hs-Mf-Mm)	AAUAACUUUAUUUCCAAAU	1385
MAPT-6811	cadena antisentido de 19mer	6811-6872-5376 (Hs-Mf-Mm)	UAAUAACUUUAUUUCCAAA	1386
MAPT-6812	cadena antisentido de 19mer	6812-6873-5377 (Hs-Mf-Mm)	GUAAUAACUUUAUUUCCAA	1387
MAPT-6813	cadena antisentido de 19mer	6813-6874-5378 (Hs-Mf-Mm)	AGUAAUAACUUUAUUUCCA	1388
MAPT-6814	cadena antisentido de 19mer	6814-6875-5379 (Hs-Mf-Mm)	GAGUAAUAACUUUAUUUCC	1389
MAPT-6815	cadena antisentido de 19mer	6815-6876-5380 (Hs-Mf-Mm)	AGAGUAAUAACUUUAUUUC	1390
MAPT-6816	cadena	6816-6877-	CAGAGUAAUAACUUUAUUU	1391

	antisentido de 19mer	5381 (Hs-Mf-Mm)		
MAPT-363	cadena antisentido de 19mer	363 (Hs)	UCCAUCACUUCGAACUCCU	1392
MAPT-364	cadena antisentido de 19mer	364 (Hs)	UUCCAUCACUUCGAACUCC	1393
MAPT-365	cadena antisentido de 19mer	365 (Hs)	CUUCCAUCACUUCGAACUC	1394
MAPT-367	cadena antisentido de 19mer	367 (Hs)	AUCUUCCAUCACUUCGAAC	1395
MAPT-369	cadena antisentido de 19mer	369 (Hs)	UGAUCUUCCAUCACUUCGA	1396
MAPT-374	cadena antisentido de 19mer	374-226 (Hs-Mf)	CAGCGUGAUCUUCCAUCAC	1397
MAPT-395	cadena antisentido de 19mer	395-247 (Hs-Mf)	UGUCCCCCAACCCGUACGU	1398
MAPT-400	cadena antisentido de 19mer	400-252 (Hs-Mf)	UUUCCUGUCCCCCAACCCG	1399
MAPT-443	cadena antisentido de 19mer	443-295 (Hs-Mf)	UGUCACCCUCUUGGUCUUG	1400
MAPT-688	cadena antisentido de 19mer	688-453 (Hs-Mf)	ACCAGCAGCUUCGUCUUCC	1401
MAPT-689	cadena	689-454 (Hs-	GACCAGCAGCUUCGUCUUC	1402

	antisentido de 19mer	Mf)		
MAPT-690	cadena antisentido de 19mer	690-455 (Hs-Mf)	UGACCAGCAGCUUCGUCUU	1403
MAPT-693	cadena antisentido de 19mer	693-458 (Hs-Mf)	ACGUGACCAGCAGCUUCGU	1404
MAPT-695	cadena antisentido de 19mer	695-460 (Hs-Mf)	UCACGUGACCAGCAGCUUC	1405
MAPT-696	cadena antisentido de 19mer	696-461 (Hs-Mf)	GUCACGUGACCAGCAGCUU	1406
MAPT-1475	cadena antisentido de 19mer	1475-1552 (Hs-Mf)	UGCUUUUACUGACCAUGCG	1407
MAPT-1476	cadena antisentido de 19mer	1476-1553 (Hs-Mf)	UUGCUUUUACUGACCAUGC	1408
MAPT-1479	cadena antisentido de 19mer	1479-1556 (Hs-Mf)	UCUUUGCUUUUACUGACCA	1409
MAPT-1480	cadena antisentido de 19mer	1480-1557 (Hs-Mf)	GUCUUUGCUUUUACUGACC	1410
MAPT-1481	cadena antisentido de 19mer	1481-1558 (Hs-Mf)	CGUCUUUGCUUUUACUGAC	1411
MAPT-1484	cadena antisentido de 19mer	1484-1561 (Hs-Mf)	UCCCGUCUUUGCUUUUACU	1412
MAPT-1485	cadena	1485-1562	GUCCCGUCUUUGCUUUUAC	1413

	antisentido de 19mer	(Hs-Mf)		
MAPT-1492	cadena antisentido de 19mer	1492-1569 (Hs-Mf)	GCUUCCAGUCCCGUCUUUG	1414
MAPT-1494	cadena antisentido de 19mer	1494-1571 (Hs-Mf)	UCGCUUCCAGUCCCGUCUU	1415
MAPT-1495	cadena antisentido de 19mer	1495-1572 (Hs-Mf)	AUCGCUUCCAGUCCCGUCU	1416
MAPT-1498	cadena antisentido de 19mer	1498-1575 (Hs-Mf)	GUCAUCGCUUCCAGUCCCG	1417
MAPT-1499	cadena antisentido de 19mer	1499-1576 (Hs-Mf)	UGUCAUCGCUUCCAGUCCC	1418
MAPT-1500	cadena antisentido de 19mer	1500-1577 (Hs-Mf)	UUGUCAUCGCUUCCAGUCC	1419
MAPT-1502	cadena antisentido de 19mer	1502-1579 (Hs-Mf)	UUUUGUCAUCGCUUCCAGU	1420
MAPT-1503	cadena antisentido de 19mer	1503-1580 (Hs-Mf)	UUUUUGUCAUCGCUUCCAG	1421
MAPT-1504	cadena antisentido de 19mer	1504-1581 (Hs-Mf)	UUUUUUGUCAUCGCUUCCA	1422
MAPT-1505	cadena antisentido de 19mer	1505-1582 (Hs-Mf)	CUUUUUUGUCAUCGCUUCC	1423
MAPT-1506	cadena	1506-1583	GCUUUUUUGUCAUCGCUUC	1424

	antisentido de 19mer	(Hs-Mf)		
MAPT-1507	cadena antisentido de 19mer	1507-1584 (Hs-Mf)	GGCUUUUUUGUCAUCGCUU	1425
MAPT-1508	cadena antisentido de 19mer	1508-1585 (Hs-Mf)	UGGCUUUUUUGUCAUCGCU	1426
MAPT-1509	cadena antisentido de 19mer	1509-1586 (Hs-Mf)	UUGGCUUUUUUGUCAUCGC	1427
MAPT-1733	cadena antisentido de 19mer	1733 (Hs)	CGAUCUUCGUUUUACCAUC	1428
MAPT-1796	cadena antisentido de 19mer	1796-1873 (Hs-Mf)	CUGGAAUCCUGGUGGCGUU	1429
MAPT-1835	cadena antisentido de 19mer	1835-1912 (Hs-Mf)	CAGAGCUGGGUGGUGUCUU	1430
MAPT-1912	cadena antisentido de 19mer	1912-1989 (Hs-Mf)	AUCCCCUGAUUUUGGAGGU	1431
MAPT-2094	cadena antisentido de 19mer	2094-2171 (Hs-Mf)	UUCAGGUCUGGCAUGGGCA	1432
MAPT-2096	cadena antisentido de 19mer	2096-2173 (Hs-Mf)	UCUUCAGGUCUGGCAUGGG	1433
MAPT-2097	cadena antisentido de 19mer	2097-2174 (Hs-Mf)	UUCUUCAGGUCUGGCAUGG	1434
MAPT-2098	cadena	2098 (Hs)	AUUCUUCAGGUCUGGCAUG	1435

	antisentido de 19mer			
MAPT-2105	cadena antisentido de 19mer	2105 (Hs)	ACUUGACAUUCUUCAGGUC	1436
MAPT-2106	cadena antisentido de 19mer	2106 (Hs)	GACUUGACAUUCUUCAGGU	1437
MAPT-2107	cadena antisentido de 19mer	2107 (Hs)	GGACUUGACAUUCUUCAGG	1438
MAPT-2108	cadena antisentido de 19mer	2108 (Hs)	UGGACUUGACAUUCUUCAG	1439
MAPT-2109	cadena antisentido de 19mer	2109 (Hs)	UUGGACUUGACAUUCUUCA	1440
MAPT-2117	cadena antisentido de 19mer	2117-2194 (Hs-Mf)	AGCCGAUCUUGGACUUGAC	1441
MAPT-2136	cadena antisentido de 19mer	2136 (Hs)	UGCUUCAGGUUCUCAGUGG	1442
MAPT-2137	cadena antisentido de 19mer	2137 (Hs)	GUGCUUCAGGUUCUCAGUG	1443
MAPT-2269	cadena antisentido de 19mer	2269-2346 (Hs-Mf)	UGGUUUGUAGACUAUUUGC	1444
MAPT-2270	cadena antisentido de 19mer	2270-2347 (Hs-Mf)	CUGGUUUGUAGACUAUUUG	1445
MAPT-2271	cadena	2271-2348	ACUGGUUUGUAGACUAUUU	1446

	antisentido de 19mer	(Hs-Mf)		
MAPT-2272	cadena antisentido de 19mer	2272-2349 (Hs-Mf)	AACUGGUUUGUAGACUAUU	1447
MAPT-2273	cadena antisentido de 19mer	2273-2350 (Hs-Mf)	CAACUGGUUUGUAGACUAU	1448
MAPT-2274	cadena antisentido de 19mer	2274-2351 (Hs-Mf)	UCAACUGGUUUGUAGACUA	1449
MAPT-2275	cadena antisentido de 19mer	2275-2352 (Hs-Mf)	GUCAACUGGUUUGUAGACU	1450
MAPT-2276	cadena antisentido de 19mer	2276-2353 (Hs-Mf)	GGUCAACUGGUUUGUAGAC	1451
MAPT-2277	cadena antisentido de 19mer	2277-2354 (Hs-Mf)	AGGUCAACUGGUUUGUAGA	1452
MAPT-2278	cadena antisentido de 19mer	2278-2355 (Hs-Mf)	CAGGUCAACUGGUUUGUAG	1453
MAPT-2279	cadena antisentido de 19mer	2279-2356 (Hs-Mf)	UCAGGUCAACUGGUUUGUA	1454
MAPT-2280	cadena antisentido de 19mer	2280-2357 (Hs-Mf)	CUCAGGUCAACUGGUUUGU	1455
MAPT-2281	cadena antisentido de 19mer	2281-2358 (Hs-Mf)	GCUCAGGUCAACUGGUUUG	1456
MAPT-2282	cadena	2282-2359	UGCUCAGGUCAACUGGUUU	1457

	antisentido de 19mer	(Hs-Mf)		
MAPT-2283	cadena antisentido de 19mer	2283-2360 (Hs-Mf)	UUGCUCAGGUCAACUGGUU	1458
MAPT-2284	cadena antisentido de 19mer	2284-2361 (Hs-Mf)	CUUGCUCAGGUCAACUGGU	1459
MAPT-2286	cadena antisentido de 19mer	2286-2363 (Hs-Mf)	ACCUUGCUCAGGUCAACUG	1460
MAPT-2288	cadena antisentido de 19mer	2288-2365 (Hs-Mf)	UCACCUUGCUCAGGUCAAC	1461
MAPT-2289	cadena antisentido de 19mer	2289-2366 (Hs-Mf)	GUCACCUUGCUCAGGUCAA	1462
MAPT-2291	cadena antisentido de 19mer	2291-2368 (Hs-Mf)	AGGUCACCUUGCUCAGGUC	1463
MAPT-2294	cadena antisentido de 19mer	2294-2371 (Hs-Mf)	UGGAGGUCACCUUGCUCAG	1464
MAPT-2299	cadena antisentido de 19mer	2299-2376 (Hs-Mf)	ACACUUGGAGGUCACCUUG	1465
MAPT-2300	cadena antisentido de 19mer	2300-2377 (Hs-Mf)	CACACUUGGAGGUCACCUU	1466
MAPT-2301	cadena antisentido de 19mer	2301-2378 (Hs-Mf)	CCACACUUGGAGGUCACCU	1467
MAPT-2308	cadena	2308-2385	UAAUGAGCCACACUUGGAG	1468

	antisentido de 19mer	(Hs-Mf)		
MAPT-2316	cadena antisentido de 19mer	2316-2393 (Hs-Mf)	AUGUUGCCUAAUGAGCCAC	1469
MAPT-2317	cadena antisentido de 19mer	2317-2394 (Hs-Mf)	GAUGUUGCCUAAUGAGCCA	1470
MAPT-2319	cadena antisentido de 19mer	2319-2396 (Hs-Mf)	UGGAUGUUGCCUAAUGAGC	1471
MAPT-2320	cadena antisentido de 19mer	2320-2397 (Hs-Mf)	AUGGAUGUUGCCUAAUGAG	1472
MAPT-2322	cadena antisentido de 19mer	2322-2399 (Hs-Mf)	UGAUGGAUGUUGCCUAAUG	1473
MAPT-2323	cadena antisentido de 19mer	2323-2400 (Hs-Mf)	AUGAUGGAUGUUGCCUAAU	1474
MAPT-2324	cadena antisentido de 19mer	2324-2401 (Hs-Mf)	UAUGAUGGAUGUUGCCUAA	1475
MAPT-2326	cadena antisentido de 19mer	2326-2403 (Hs-Mf)	UUUAUGAUGGAUGUUGCCU	1476
MAPT-2330	cadena antisentido de 19mer	2330-2407 (Hs-Mf)	CUGGUUUAUGAUGGAUGUU	1477
MAPT-2356	cadena antisentido de 19mer	2356-2433 (Hs-Mf)	AGAUUUUACUUCCACCUGG	1478
MAPT-2357	cadena	2357-2434	CAGAUUUUACUUCCACCUG	1479

	antisentido de 19mer	(Hs-Mf)		
MAPT-2358	cadena antisentido de 19mer	2358-2435 (Hs-Mf)	UCAGAUUUUACUUCCACCU	1480
MAPT-2359	cadena antisentido de 19mer	2359-2436 (Hs-Mf)	CUCAGAUUUUACUUCCACC	1481
MAPT-2360	cadena antisentido de 19mer	2360-2437 (Hs-Mf)	UCUCAGAUUUUACUUCCAC	1482
MAPT-2361	cadena antisentido de 19mer	2361-2438 (Hs-Mf)	UUCUCAGAUUUUACUUCCA	1483
MAPT-2362	cadena antisentido de 19mer	2362-2439 (Hs-Mf)	CUUCUCAGAUUUUACUUCC	1484
MAPT-2363	cadena antisentido de 19mer	2363-2440 (Hs-Mf)	GCUUCUCAGAUUUUACUUC	1485
MAPT-2364	cadena antisentido de 19mer	2364-2441 (Hs-Mf)	AGCUUCUCAGAUUUUACUU	1486
MAPT-2365	cadena antisentido de 19mer	2365 (Hs)	AAGCUUCUCAGAUUUUACU	1487
MAPT-2372	cadena antisentido de 19mer	2372 (Hs)	UGAAGUCAAGCUUCUCAGA	1488
MAPT-2373	cadena antisentido de 19mer	2373 (Hs)	UUGAAGUCAAGCUUCUCAG	1489
MAPT-2374	cadena	2374 (Hs)	CUUGAAGUCAAGCUUCUCA	1490

	antisentido de 19mer			
MAPT-2375	cadena antisentido de 19mer	2375 (Hs)	CCUUGAAGUCAAGCUUCUC	1491
MAPT-2376	cadena antisentido de 19mer	2376 (Hs)	UCCUUGAAGUCAAGCUUCU	1492
MAPT-2377	cadena antisentido de 19mer	2377 (Hs)	GUCCUUGAAGUCAAGCUUC	1493
MAPT-2378	cadena antisentido de 19mer	2378 (Hs)	UGUCCUUGAAGUCAAGCUU	1494
MAPT-2379	cadena antisentido de 19mer	2379 (Hs)	CUGUCCUUGAAGUCAAGCU	1495
MAPT-2380	cadena antisentido de 19mer	2380 (Hs)	UCUGUCCUUGAAGUCAAGC	1496
MAPT-2381	cadena antisentido de 19mer	2381 (Hs)	CUCUGUCCUUGAAGUCAAG	1497
MAPT-2382	cadena antisentido de 19mer	2382 (Hs)	ACUCUGUCCUUGAAGUCAA	1498
MAPT-2390	cadena antisentido de 19mer	2390 (Hs)	UCGACUGGACUCUGUCCUU	1499
MAPT-2391	cadena antisentido de 19mer	2391 (Hs)	UUCGACUGGACUCUGUCCU	1500
MAPT-2414	cadena	2414-2491	UGAUAUUGUCCAGGGACCC	1501

	antisentido de 19mer	(Hs-Mf)		
MAPT-2448	cadena antisentido de 19mer	2448-2525 (Hs-Mf)	UCAAUCUUUUUAUUUCCUC	1502
MAPT-2449	cadena antisentido de 19mer	2449-2526 (Hs-Mf)	UUCAAUCUUUUUAUUUCCU	1503
MAPT-2450	cadena antisentido de 19mer	2450-2527 (Hs-Mf)	UUUCAAUCUUUUUAUUUCC	1504
MAPT-2451	cadena antisentido de 19mer	2451-2528 (Hs-Mf)	GUUUCAAUCUUUUUAUUUC	1505
MAPT-2452	cadena antisentido de 19mer	2452-2529 (Hs-Mf)	GGUUUCAAUCUUUUUAUUU	1506
MAPT-2453	cadena antisentido de 19mer	2453-2530 (Hs-Mf)	GGGUUUCAAUCUUUUUAUU	1507
MAPT-2454	cadena antisentido de 19mer	2454-2531 (Hs-Mf)	UGGGUUUCAAUCUUUUUAU	1508
MAPT-2456	cadena antisentido de 19mer	2456-2533 (Hs-Mf)	UGUGGGUUUCAAUCUUUUU	1509
MAPT-2457	cadena antisentido de 19mer	2457-2534 (Hs-Mf)	UUGUGGGUUUCAAUCUUUU	1510
MAPT-2567	cadena antisentido de 19mer	2567 (Hs)	AGACAUUGCUGAGAUGCCG	1511
MAPT-2598	cadena	2598-2675	GAGUCUACCAUGUCGAUGC	1512

	antisentido de 19mer	(Hs-Mf)		
MAPT-2657	cadena antisentido de 19mer	2657-2734 (Hs-Mf)	ACAAACCCUGCUUGGCCAG	1513
MAPT-2723	cadena antisentido de 19mer	2723-2800 (Hs-Mf)	CUUUUUUUUUCCACACUCU	1514
MAPT-2724	cadena antisentido de 19mer	2724-2801 (Hs-Mf)	UCUUUUUUUUUCCACACUC	1515
MAPT-2726	cadena antisentido de 19mer	2726-2803 (Hs-Mf)	AUUCUUUUUUUUUCCACAC	1516
MAPT-2784	cadena antisentido de 19mer	2784-2860-1 desemparejamiento (Hs-Mf)	AACCAAUUAACCGAACUGC	1517
MAPT-2963	cadena antisentido de 19mer	2963-3039 (Hs-Mf)	AGAAUCAAAAGGAAUUGCC	1518
MAPT-3110	cadena antisentido de 19mer	3110-3186 (Hs-Mf)	UUUCAAAUCCUUUGUUGCU	1519
MAPT-3114	cadena antisentido de 19mer	3114-3190 (Hs-Mf)	CAAGUUUCAAAUCCUUUGU	1520
MAPT-3116	cadena antisentido de 19mer	3116-3192 (Hs-Mf)	ACCAAGUUUCAAAUCCUUU	1521
MAPT-3118	cadena antisentido de 19mer	3118-3194 (Hs-Mf)	ACACCAAGUUUCAAAUCCU	1522

MAPT-3158	cadena antisentido de 19mer	3158-3234 (Hs-Mf)	UCACACAAGGUUGACAUCG	1523
MAPT-3503	cadena antisentido de 19mer	3503-3576 (Hs-Mf)	GACAUCAAGGUCAGUCUUU	1524
MAPT-3589	cadena antisentido de 19mer	3589-3661 (Hs-Mf)	AAACAGGGUUUCUGUGGAG	1525
MAPT-3591	cadena antisentido de 19mer	3591-3663 (Hs-Mf)	UAAAACAGGGUUUCUGUGG	1526
MAPT-3592	cadena antisentido de 19mer	3592-3664 (Hs-Mf)	AUAAAACAGGGUUUCUGUG	1527
MAPT-3593	cadena antisentido de 19mer	3593-3665 (Hs-Mf)	AAUAAAACAGGGUUUCUGU	1528
MAPT-3594	cadena antisentido de 19mer	3594-3666 (Hs-Mf)	CAAUAAAACAGGGUUUCUG	1529
MAPT-3595	cadena antisentido de 19mer	3595-3667 (Hs-Mf)	UCAAUAAAACAGGGUUUCU	1530
MAPT-3596	cadena antisentido de 19mer	3596-3668 (Hs-Mf)	CUCAAUAAAACAGGGUUUC	1531
MAPT-3597	cadena antisentido de 19mer	3597-3669 (Hs-Mf)	ACUCAAUAAAACAGGGUUU	1532
MAPT-3598	cadena antisentido de 19mer	3598-3670 (Hs-Mf)	AACUCAAUAAAACAGGGUU	1533

MAPT-3599	cadena antisentido de 19mer	3599-3671 (Hs-Mf)	GAACUCAAUAAAACAGGGU	1534
MAPT-3600	cadena antisentido de 19mer	3600-3672 (Hs-Mf)	AGAACUCAAUAAAACAGGG	1535
MAPT-3601	cadena antisentido de 19mer	3601-3673 (Hs-Mf)	CAGAACUCAAUAAAACAGG	1536
MAPT-3602	cadena antisentido de 19mer	3602-3674 (Hs-Mf)	UCAGAACUCAAUAAAACAG	1537
MAPT-3603	cadena antisentido de 19mer	3603-3675 (Hs-Mf)	UUCAGAACUCAAUAAAACA	1538
MAPT-3605	cadena antisentido de 19mer	3605-3677 (Hs-Mf)	CCUUCAGAACUCAAUAAAA	1539
MAPT-3607	cadena antisentido de 19mer	3607-3679 (Hs-Mf)	AACCUUCAGAACUCAAUAA	1540
MAPT-3609	cadena antisentido de 19mer	3609-3681 (Hs-Mf)	CCAACCUUCAGAACUCAAU	1541
MAPT-3610	cadena antisentido de 19mer	3610-3682 (Hs-Mf)	UCCAACCUUCAGAACUCAA	1542
MAPT-3677	cadena antisentido de 19mer	3677-3749 (Hs-Mf)	CUUACAAAGAGAACUGGUU	1543
MAPT-3678	cadena antisentido de 19mer	3678-3750 (Hs-Mf)	CCUUACAAAGAGAACUGGU	1544

MAPT-3679	cadena antisentido de 19mer	3679-3751 (Hs-Mf)	UCCUUACAAAGAGAACUGG	1545
MAPT-3680	cadena antisentido de 19mer	3680-3752 (Hs-Mf)	GUCCUUACAAAGAGAACUG	1546
MAPT-3958	cadena antisentido de 19mer	3958-4030 (Hs-Mf)	CACCCUCAGUAUGGAGUAG	1547
MAPT-3959	cadena antisentido de 19mer	3959-4031 (Hs-Mf)	UCACCCUCAGUAUGGAGUA	1548
MAPT-3960	cadena antisentido de 19mer	3960-4032 (Hs-Mf)	UUCACCCUCAGUAUGGAGU	1549
MAPT-3961	cadena antisentido de 19mer	3961-4033 (Hs-Mf)	UUUCACCCUCAGUAUGGAG	1550
MAPT-3965	cadena antisentido de 19mer	3965-4037 (Hs-Mf)	UUAAUUUCACCCUCAGUAU	1551
MAPT-3970	cadena antisentido de 19mer	3970-4042 (Hs-Mf)	UUCCCUUAAUUUCACCCUC	1552
MAPT-4146	cadena antisentido de 19mer	4146-4218 (Hs-Mf)	UCAACAAGGCAGAAACACC	1553
MAPT-4474	cadena antisentido de 19mer	4474-4545 (Hs-Mf)	AUAUGUUCAGCUGCUCCAG	1554
MAPT-4475	cadena antisentido de 19mer	4475-4546 (Hs-Mf)	UAUAUGUUCAGCUGCUCCA	1555

MAPT-4477	cadena antisentido de 19mer	4477-4548 (Hs-Mf)	UGUAUAUGUUCAGCUGCUC	1556
MAPT-4478	cadena antisentido de 19mer	4478-4549 (Hs-Mf)	AUGUAUAUGUUCAGCUGCU	1557
MAPT-4479	cadena antisentido de 19mer	4479-4550 (Hs-Mf)	UAUGUAUAUGUUCAGCUGC	1558
MAPT-4480	cadena antisentido de 19mer	4480-4551 (Hs-Mf)	CUAUGUAUAUGUUCAGCUG	1559
MAPT-4481	cadena antisentido de 19mer	4481-4552 (Hs-Mf)	UCUAUGUAUAUGUUCAGCU	1560
MAPT-4482	cadena antisentido de 19mer	4482-4553 (Hs-Mf)	AUCUAUGUAUAUGUUCAGC	1561
MAPT-4485	cadena antisentido de 19mer	4485-4556 (Hs-Mf)	AACAUCUAUGUAUAUGUUC	1562
MAPT-4486	cadena antisentido de 19mer	4486-4557 (Hs-Mf)	CAACAUCUAUGUAUAUGUU	1563
MAPT-4532	cadena antisentido de 19mer	4532 (Hs)	ACAAAUCCAACUACAACUC	1564
MAPT-4533	cadena antisentido de 19mer	4533 (Hs)	GACAAAUCCAACUACAACU	1565
MAPT-4539	cadena antisentido de 19mer	4539-4610 (Hs-Mf)	UAAACAGACAAAUCCAACU	1566

MAPT-4540	cadena antisentido de 19mer	4540-4611 (Hs-Mf)	AUAAACAGACAAAUCCAAC	1567
MAPT-4541	cadena antisentido de 19mer	4541-4612 (Hs-Mf)	CAUAAACAGACAAAUCCAA	1568
MAPT-4543	cadena antisentido de 19mer	4543-4614 (Hs-Mf)	AGCAUAAACAGACAAAUCC	1569
MAPT-4544	cadena antisentido de 19mer	4544-4615 (Hs-Mf)	AAGCAUAAACAGACAAAUC	1570
MAPT-4545	cadena antisentido de 19mer	4545-4616 (Hs-Mf)	CAAGCAUAAACAGACAAAU	1571
MAPT-4546	cadena antisentido de 19mer	4546-4617 (Hs-Mf)	CCAAGCAUAAACAGACAAA	1572
MAPT-4547	cadena antisentido de 19mer	4547-4618 (Hs-Mf)	UCCAAGCAUAAACAGACAA	1573
MAPT-4548	cadena antisentido de 19mer	4548-4619 (Hs-Mf)	AUCCAAGCAUAAACAGACA	1574
MAPT-4549	cadena antisentido de 19mer	4549-4620 (Hs-Mf)	AAUCCAAGCAUAAACAGAC	1575
MAPT-4550	cadena antisentido de 19mer	4550-4621 (Hs-Mf)	GAAUCCAAGCAUAAACAGA	1576
MAPT-4551	cadena antisentido de 19mer	4551-4622 (Hs-Mf)	UGAAUCCAAGCAUAAACAG	1577

MAPT-4552	cadena antisentido de 19mer	4552-4623 (Hs-Mf)	GUGAAUCCAAGCAUAAACA	1578
MAPT-4554	cadena antisentido de 19mer	4554-4625 (Hs-Mf)	UGGUGAAUCCAAGCAUAAA	1579
MAPT-4556	cadena antisentido de 19mer	4556-4627 (Hs-Mf)	UCUGGUGAAUCCAAGCAUA	1580
MAPT-4557	cadena antisentido de 19mer	4557-4628 (Hs-Mf)	CUCUGGUGAAUCCAAGCAU	1581
MAPT-4558	cadena antisentido de 19mer	4558-4629 (Hs-Mf)	ACUCUGGUGAAUCCAAGCA	1582
MAPT-4559	cadena antisentido de 19mer	4559-4630 (Hs-Mf)	CACUCUGGUGAAUCCAAGC	1583
MAPT-4560	cadena antisentido de 19mer	4560-4631 (Hs-Mf)	UCACUCUGGUGAAUCCAAG	1584
MAPT-4561	cadena antisentido de 19mer	4561-4632 (Hs-Mf)	GUCACUCUGGUGAAUCCAA	1585
MAPT-4562	cadena antisentido de 19mer	4562-4633 (Hs-Mf)	AGUCACUCUGGUGAAUCCA	1586
MAPT-4563	cadena antisentido de 19mer	4563-4634 (Hs-Mf)	UAGUCACUCUGGUGAAUCC	1587
MAPT-4564	cadena antisentido de 19mer	4564-4635 (Hs-Mf)	AUAGUCACUCUGGUGAAUC	1588

MAPT-4615	cadena antisentido de 19mer	4615-4687 (Hs-Mf)	CAUUUCAAGAUACAUGCGU	1589
MAPT-4616	cadena antisentido de 19mer	4616-4688 (Hs-Mf)	GCAUUUCAAGAUACAUGCG	1590
MAPT-4617	cadena antisentido de 19mer	4617-4689 (Hs-Mf)	AGCAUUUCAAGAUACAUGC	1591
MAPT-4618	cadena antisentido de 19mer	4618-4690 (Hs-Mf)	AAGCAUUUCAAGAUACAUG	1592
MAPT-4619	cadena antisentido de 19mer	4619-4691 (Hs-Mf)	CAAGCAUUUCAAGAUACAU	1593
MAPT-4620	cadena antisentido de 19mer	4620-4692 (Hs-Mf)	ACAAGCAUUUCAAGAUACA	1594
MAPT-4621	cadena antisentido de 19mer	4621-4693 (Hs-Mf)	UACAAGCAUUUCAAGAUAC	1595
MAPT-4622	cadena antisentido de 19mer	4622-4694 (Hs-Mf)	UUACAAGCAUUUCAAGAUA	1596
MAPT-4623	cadena antisentido de 19mer	4623-4695 (Hs-Mf)	UUUACAAGCAUUUCAAGAU	1597
MAPT-4625	cadena antisentido de 19mer	4625-4697 (Hs-Mf)	UCUUUACAAGCAUUUCAAG	1598
MAPT-4627	cadena antisentido de 19mer	4627-4699 (Hs-Mf)	CCUCUUUACAAGCAUUUCA	1599

MAPT-4628	cadena antisentido de 19mer	4628-4700 (Hs-Mf)	ACCUCUUUACAAGCAUUUC	1600
MAPT-4629	cadena antisentido de 19mer	4629-4701 (Hs-Mf)	AACCUCUUUACAAGCAUUU	1601
MAPT-4630	cadena antisentido de 19mer	4630-4702 (Hs-Mf)	AAACCUCUUUACAAGCAUU	1602
MAPT-4632	cadena antisentido de 19mer	4632-4704 (Hs-Mf)	AGAAACCUCUUUACAAGCA	1603
MAPT-4633	cadena antisentido de 19mer	4633-4705 (Hs-Mf)	UAGAAACCUCUUUACAAGC	1604
MAPT-4825	cadena antisentido de 19mer	4825-4897 (Hs-Mf)	GCUUCAGUCCUAAUCCUGU	1605
MAPT-4828	cadena antisentido de 19mer	4828-4900 (Hs-Mf)	AUCGCUUCAGUCCUAAUCC	1606
MAPT-5682	cadena antisentido de 19mer	5682-5743 (Hs-Mf)	AGCAGGGCACAAGAACUUC	1607
MAPT-5958	cadena antisentido de 19mer	5958 (Hs)	UAAAGUGAGUCAGCAGCUU	1608
MAPT-5959	cadena antisentido de 19mer	5959 (Hs)	AUAAAGUGAGUCAGCAGCU	1609
MAPT-5961	cadena antisentido de 19mer	5961 (Hs)	UGAUAAAGUGAGUCAGCAG	1610

MAPT-5963	cadena antisentido de 19mer	5963 (Hs)	AUUGAUAAAGUGAGUCAGC	1611
MAPT-5964	cadena antisentido de 19mer	5964 (Hs)	UAUUGAUAAAGUGAGUCAG	1612
MAPT-5965	cadena antisentido de 19mer	5965 (Hs)	CUAUUGAUAAAGUGAGUCA	1613
MAPT-5966	cadena antisentido de 19mer	5966-6021 (Hs-Mf)	ACUAUUGAUAAAGUGAGUC	1614
MAPT-5967	cadena antisentido de 19mer	5967-6022 (Hs-Mf)	AACUAUUGAUAAAGUGAGU	1615
MAPT-5968	cadena antisentido de 19mer	5968-6023 (Hs-Mf)	GAACUAUUGAUAAAGUGAG	1616
MAPT-6006	cadena antisentido de 19mer	6006-6061 (Hs-Mf)	AACAGGAUACAGUCUCACC	1617
MAPT-6007	cadena antisentido de 19mer	6007-6062 (Hs-Mf)	AAACAGGAUACAGUCUCAC	1618
MAPT-6008	cadena antisentido de 19mer	6008-6063 (Hs-Mf)	CAAACAGGAUACAGUCUCA	1619
MAPT-6009	cadena antisentido de 19mer	6009-6064 (Hs-Mf)	GCAAACAGGAUACAGUCUC	1620
MAPT-6010	cadena antisentido de 19mer	6010-6065 (Hs-Mf)	AGCAAACAGGAUACAGUCU	1621

MAPT-6011	cadena antisentido de 19mer	6011-6066 (Hs-Mf)	UAGCAAACAGGAUACAGUC	1622
MAPT-6012	cadena antisentido de 19mer	6012-6067 (Hs-Mf)	AUAGCAAACAGGAUACAGU	1623
MAPT-6013	cadena antisentido de 19mer	6013-6068 (Hs-Mf)	AAUAGCAAACAGGAUACAG	1624
MAPT-6014	cadena antisentido de 19mer	6014-6069 (Hs-Mf)	CAAUAGCAAACAGGAUACA	1625
MAPT-6015	cadena antisentido de 19mer	6015-6070 (Hs-Mf)	GCAAUAGCAAACAGGAUAC	1626
MAPT-6017	cadena antisentido de 19mer	6017-6072 (Hs-Mf)	AAGCAAUAGCAAACAGGAU	1627
MAPT-6119	cadena antisentido de 19mer	6119-6174 (Hs-Mf)	AUGAAAAGGGUUACGAGGC	1628
MAPT-6628	cadena antisentido de 19mer	6628-6689 (Hs-Mf)	UGCUCAACAUGGCAAACUC	1629
MAPT-6629	cadena antisentido de 19mer	6629-6690 (Hs-Mf)	CUGCUCAACAUGGCAAACU	1630
MAPT-6631	cadena antisentido de 19mer	6631-6692 (Hs-Mf)	UCCUGCUCAACAUGGCAAA	1631
MAPT-6672	cadena antisentido de 19mer	6672-6733 (Hs-Mf)	AUUACCGAAGAAAUCAUGG	1632

MAPT-6731	cadena antisentido de 19mer	6731 (Hs)	ACAUUCACAGACAGAAAGC	1633
MAPT-6732	cadena antisentido de 19mer	6732 (Hs)	GACAUUCACAGACAGAAAG	1634
MAPT-6738	cadena antisentido de 19mer	6738-6799 (Hs-Mf)	UAUAUAGACAUUCACAGAC	1635
MAPT-6739	cadena antisentido de 19mer	6739-6800 (Hs-Mf)	CUAUAUAGACAUUCACAGA	1636
MAPT-6740	cadena antisentido de 19mer	6740-6801 (Hs-Mf)	ACUAUAUAGACAUUCACAG	1637
MAPT-6741	cadena antisentido de 19mer	6741-6802 (Hs-Mf)	CACUAUAUAGACAUUCACA	1638
MAPT-6742	cadena antisentido de 19mer	6742-6803 (Hs-Mf)	ACACUAUAUAGACAUUCAC	1639
MAPT-6743	cadena antisentido de 19mer	6743-6804 (Hs-Mf)	UACACUAUAUAGACAUUCA	1640
MAPT-6745	cadena antisentido de 19mer	6745-6806 (Hs-Mf)	AAUACACUAUAUAGACAUU	1641
MAPT-6748	cadena antisentido de 19mer	6748-6809 (Hs-Mf)	CACAAUACACUAUAUAGAC	1642
MAPT-6749	cadena antisentido de 19mer	6749-6810 (Hs-Mf)	ACACAAUACACUAUAUAGA	1643

MAPT-6750	cadena antisentido de 19mer	6750-6811 (Hs-Mf)	CACACAAUACACUAUAUAG	1644
MAPT-6751	cadena antisentido de 19mer	6751-6812 (Hs-Mf)	ACACACAAUACACUAUAUA	1645
MAPT-6752	cadena antisentido de 19mer	6752-6813 (Hs-Mf)	AACACACAAUACACUAUAU	1646
MAPT-6753	cadena antisentido de 19mer	6753-6814 (Hs-Mf)	AAACACACAAUACACUAUA	1647
MAPT-6754	cadena antisentido de 19mer	6754-6815 (Hs-Mf)	AAAACACACAAUACACUAU	1648
MAPT-6755	cadena antisentido de 19mer	6755-6816 (Hs-Mf)	UAAAACACACAAUACACUA	1649
MAPT-6756	cadena antisentido de 19mer	6756-6817 (Hs-Mf)	UUAAAACACACAAUACACU	1650
MAPT-6757	cadena antisentido de 19mer	6757-6818 (Hs-Mf)	GUUAAAACACACAAUACAC	1651
MAPT-6758	cadena antisentido de 19mer	6758-6819 (Hs-Mf)	UGUUAAAACACACAAUACA	1652
MAPT-6759	cadena antisentido de 19mer	6759-6820 (Hs-Mf)	UUGUUAAAACACACAAUAC	1653
MAPT-6760	cadena antisentido de 19mer	6760-6821 (Hs-Mf)	UUUGUUAAAACACACAAUA	1654

MAPT-6761	cadena antisentido de 19mer	6761-6822 (Hs-Mf)	AUUUGUUAAAACACACAAU	1655
MAPT-6762	cadena antisentido de 19mer	6762-6823 (Hs-Mf)	CAUUUGUUAAAACACACAA	1656
MAPT-6763	cadena antisentido de 19mer	6763-6824 (Hs-Mf)	UCAUUUGUUAAAACACACA	1657
MAPT-6764	cadena antisentido de 19mer	6764-6825 (Hs-Mf)	AUCAUUUGUUAAAACACAC	1658
MAPT-6765	cadena antisentido de 19mer	6765-6826 (Hs-Mf)	AAUCAUUUGUUAAAACACA	1659
MAPT-6766	cadena antisentido de 19mer	6766-6827 (Hs-Mf)	AAAUCAUUUGUUAAAACAC	1660
MAPT-6767	cadena antisentido de 19mer	6767-6828 (Hs-Mf)	UAAAUCAUUUGUUAAAACA	1661
MAPT-6768	cadena antisentido de 19mer	6768-6829 (Hs-Mf)	GUAAAUCAUUUGUUAAAAC	1662
MAPT-6769	cadena antisentido de 19mer	6769-6830 (Hs-Mf)	UGUAAAUCAUUUGUUAAAA	1663
MAPT-6772	cadena antisentido de 19mer	6772-6833 (Hs-Mf)	CAGUGUAAAUCAUUUGUUA	1664
MAPT-6773	cadena antisentido de 19mer	6773-6834 (Hs-Mf)	UCAGUGUAAAUCAUUUGUU	1665

MAPT-6774	cadena antisentido de 19mer	6774-6835 (Hs-Mf)	GUCAGUGUAAAUCAUUUGU	1666
MAPT-6775	cadena antisentido de 19mer	6775-6836 (Hs-Mf)	AGUCAGUGUAAAUCAUUUG	1667
MAPT-6777	cadena antisentido de 19mer	6777-6838 (Hs-Mf)	ACAGUCAGUGUAAAUCAUU	1668
MAPT-6778	cadena antisentido de 19mer	6778-6839 (Hs-Mf)	AACAGUCAGUGUAAAUCAU	1669
MAPT-6779	cadena antisentido de 19mer	6779-6840 (Hs-Mf)	CAACAGUCAGUGUAAAUCA	1670
MAPT-6780	cadena antisentido de 19mer	6780-6841 (Hs-Mf)	GCAACAGUCAGUGUAAAUC	1671
MAPT-6781	cadena antisentido de 19mer	6781 (Hs)	AGCAACAGUCAGUGUAAAU	1672
MAPT-6789	cadena antisentido de 19mer	6789 (Hs)	ACUUUUACAGCAACAGUCA	1673
MAPT-6792	cadena antisentido de 19mer	6792 (Hs)	UUCACUUUUACAGCAACAG	1674
MAPT-6793	cadena antisentido de 19mer	6793 (Hs)	AUUCACUUUUACAGCAACA	1675
MAPT-6795	cadena antisentido de 19mer	6795 (Hs)	AAAUUCACUUUUACAGCAA	1676

MAPT-6796	cadena antisentido de 19mer	6796 (Hs)	CAAAUUCACUUUUACAGCA	1677
MAPT-6797	cadena antisentido de 19mer	6797 (Hs)	CCAAAUUCACUUUUACAGC	1678
MAPT-6798	cadena antisentido de 19mer	6798 (Hs)	UCCAAAUUCACUUUUACAG	1679
tallo-bucle	N/A	N/A	GCAGCCGAAAGGCUGC	1680
MAPT-2357	cadena de sentido de 20mer	2357-2434 (Hs-Mf)	CAGGUGGAAGUAAAAUCUGA	1681
MAPT-2357	cadena de sentido de 20mer	2357-2434 (Hs-Mf)	[ademCs-C16][mA][fG][mG][fU][mG][mG][fA][mA][fG][mU][fA][fA][mA][fA][mU][fC][mUs][mGs][mA]	1682
Cebador delantero	ensayo de 3'		GAAGATTGGGTCCCTGGA	1683
Cebador inverso	ensayo de 3'		TGTCTTGGCTTTGGCGTT	1684
Sonda	ensayo de 3'		6FAM- CGG AAG GTC /ZEN/ AGC TTG TGG GTT TCA	1685
Cebador delantero	ensayo de 5'		CACCACAGCCACCTTCTC	1686
Cebador inverso	ensayo de 5'		CTTCCATCACTTCGAACTCCT	1687
Sonda	ensayo de 5'		CGT CCT CGC /ZEN/ CTC TGT CGA CTA	1688