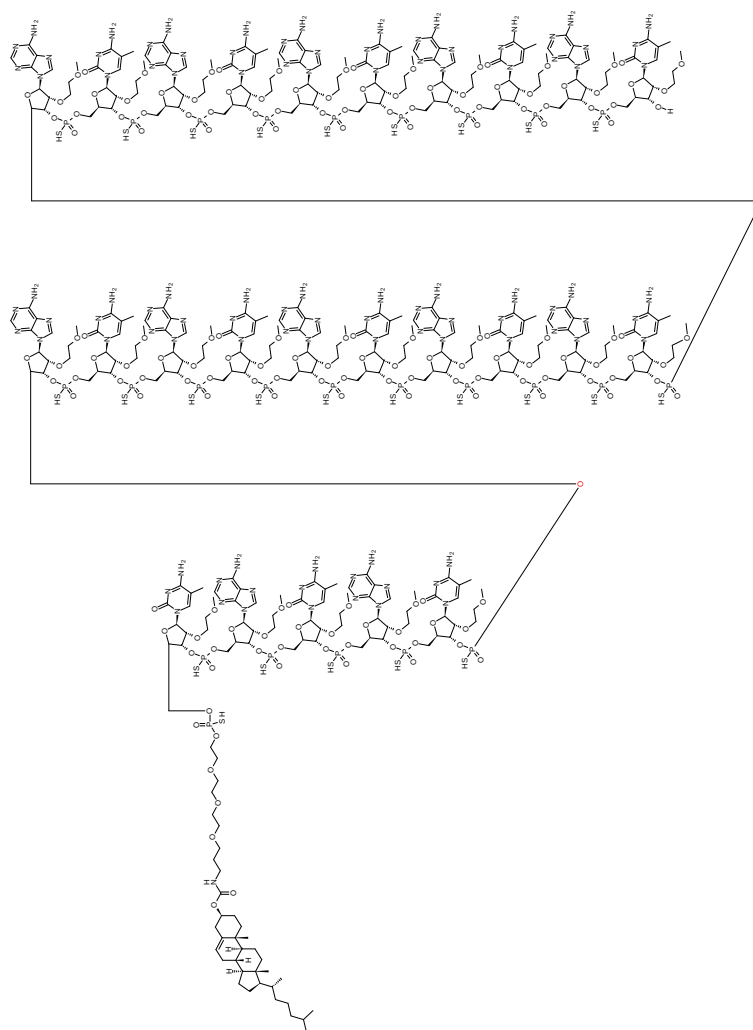


REIVINDICACIONES

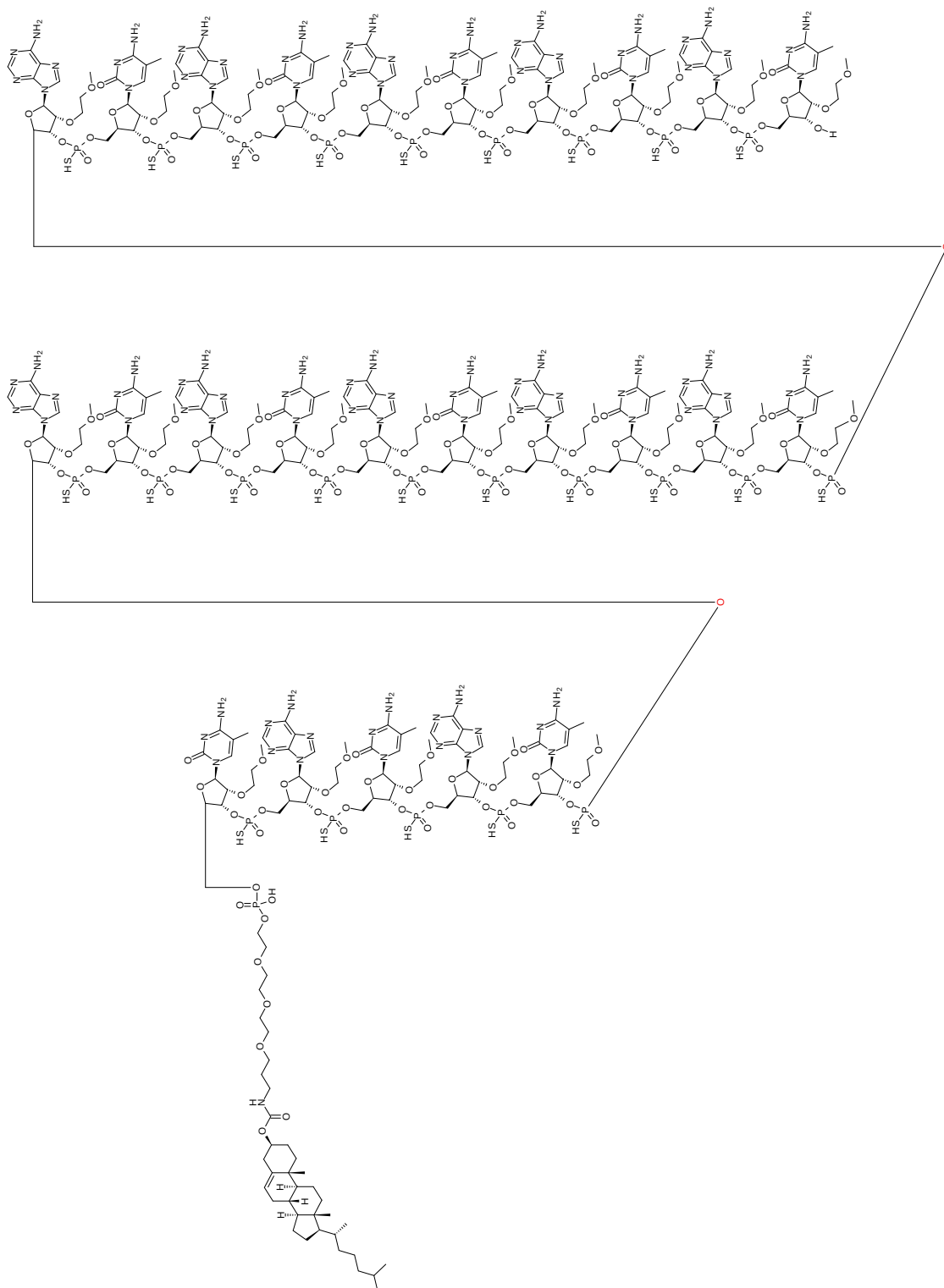
1. Un oligonucleótido antisentido de 8 a 40 nucleótidos de longitud, que comprende una secuencia de nucleótidos contiguos de al menos 8 nucleótidos de longitud que es complementaria a una secuencia seleccionada del grupo que consiste en (5'-3') (UG)_n, (GU)_n, en donde n es 4-20, UGUGUGUG, UGUGUGUGU, UGUGUGUGUG (SEQ ID NO 95), UGUGUGUGUGU (SEQ ID NO 84), UGUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 85), UGUGUGUGUGUGU (SEQ ID NO 86), GUGUGUGU, GUGUGUGUG, GUGUGUGUGU (SEQ ID NO 87), GUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 88), GUGUGUGUGUGU (SEQ ID NO 89), GUGUGUGUGUGUG (SEQ ID NO 90) y GUGAAUGA, en donde la secuencia de nucleótidos contiguos comprende uno o más nucleósidos 2'-O-metoxietil-ARN (2'-MOE) y en donde el oligonucleótido antisentido se une a al menos un resto de colesterol.
2. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la secuencia de nucleótidos contiguos comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 o 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40 nucleósidos 2'-O-metoxietil-ARN (2'-MOE).
3. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la secuencia de nucleótidos contiguos comprende al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 % o 100 % de nucleósidos 2'-O-metoxietil-ARN (2'-MOE).
4. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde todos los nucleósidos de la secuencia de nucleótidos contiguos son nucleósidos 2'-O-metoxietil-ARN (2'-MOE).
5. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el oligonucleótido antisentido se une a dos o más o tres o más restos de colesterol.
6. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el resto de colesterol se une covalentemente al oligonucleótido antisentido.
7. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el resto de colesterol se selecciona del grupo que comprende: fosforamidita de 5'-colesterol-TEG-CE, fosforamidita de 5'-colesterol-CE o fosforamidita de colesteril-TEG-CE.

8. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde un conector se ubica entre el oligonucleótido antisentido y el resto de colesterol.
9. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el conector es un grupo alquilo C3, un grupo alquilo C6, un grupo alquilo C12, un grupo TEG o un grupo HEG.
10. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en donde el conector es un conector fisiológicamente lábil.
11. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el conector fisiológicamente lábil es un conector susceptible a la nucleasa S1.
12. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el oligonucleótido antisentido tiene la estructura que se muestra como:

(i)

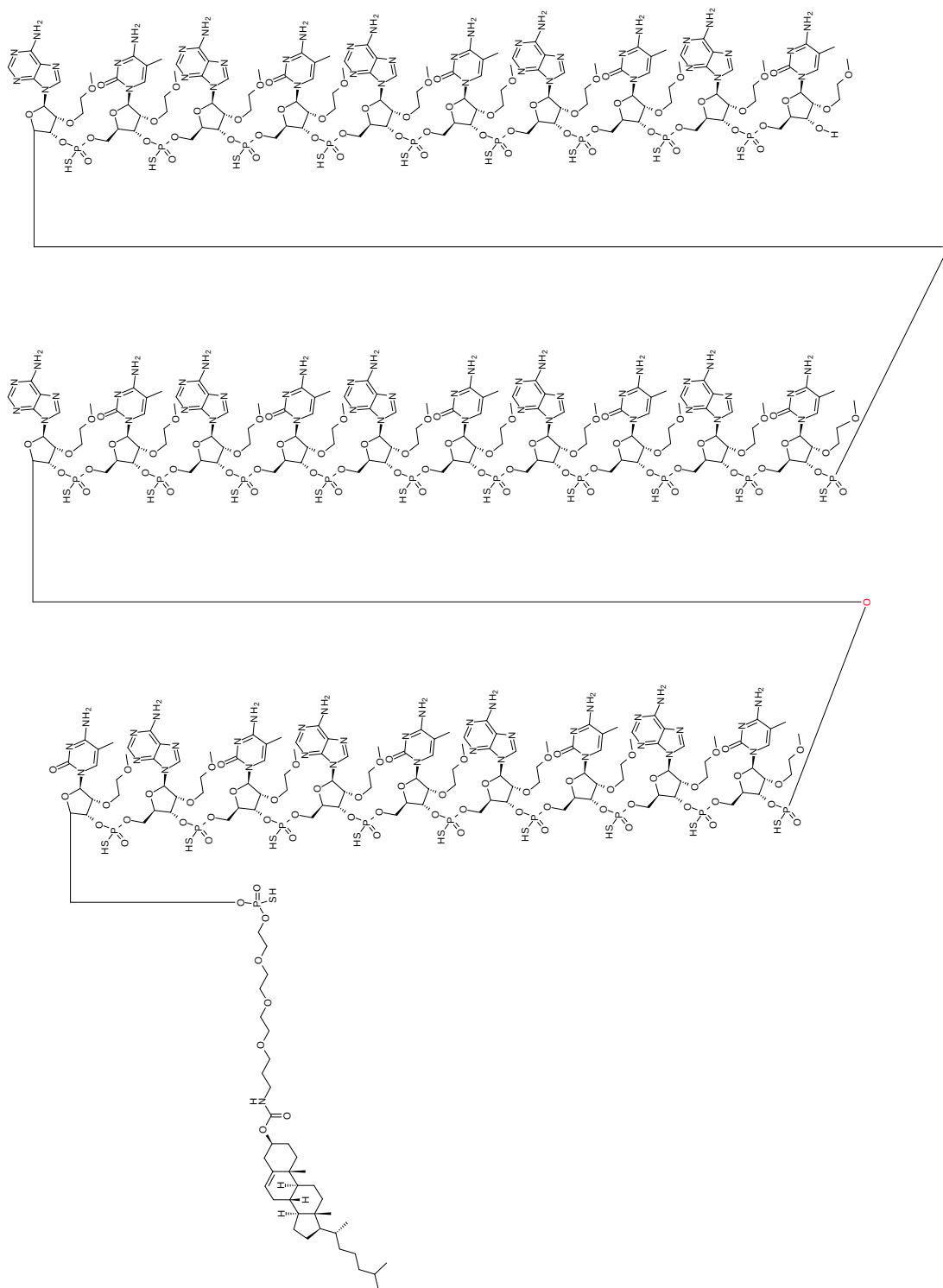


(ii)

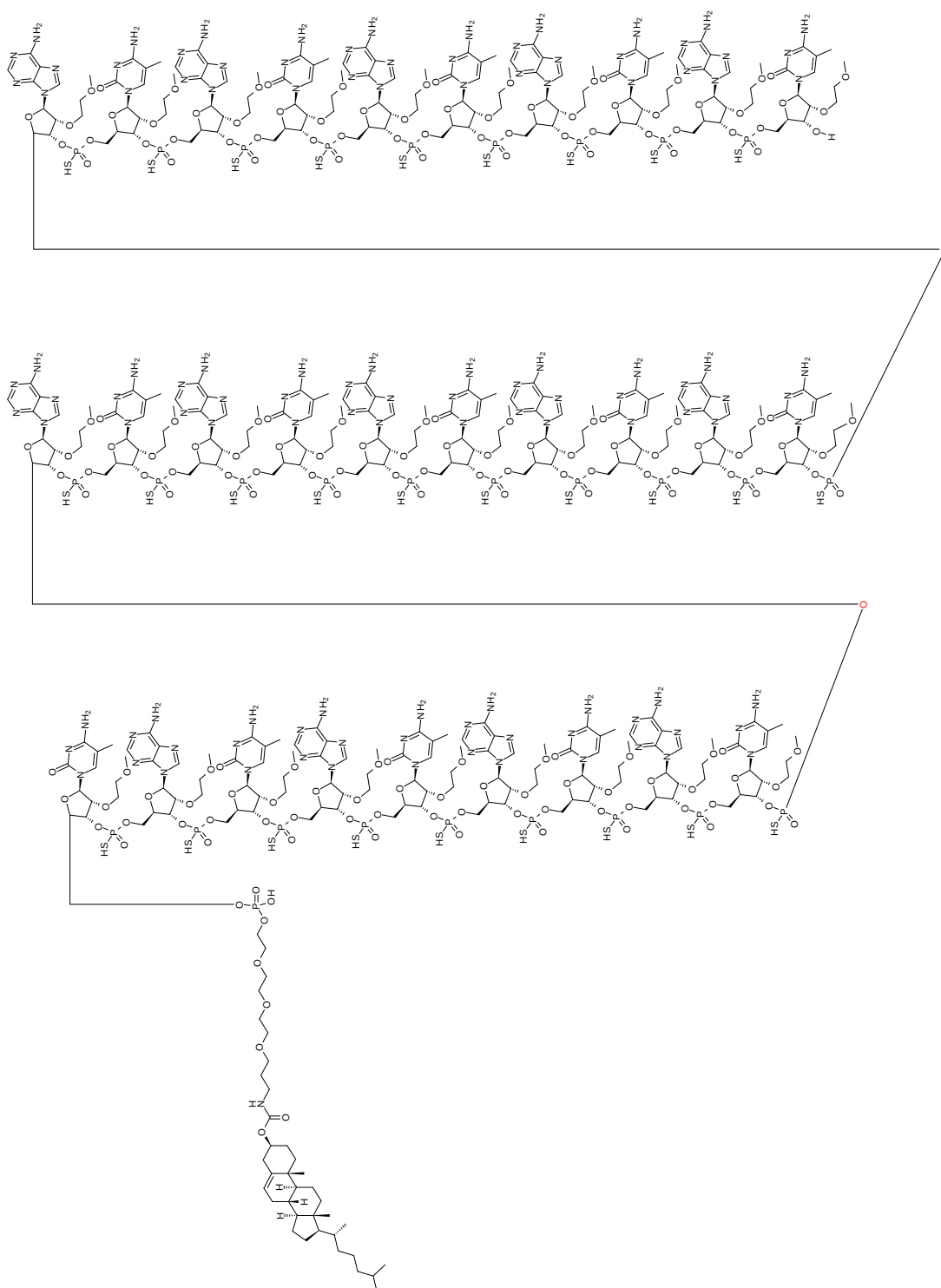


0

(iii)



0
(iv)



13. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la secuencia de nucleótidos contiguos comprende una secuencia seleccionada de CACACAC, CACACACA, CACACACAC, ACACACAC, o ACACACACA; o una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO 1-83, o un fragmento de 8 o más nucleótidos contiguos de esta.

14. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la secuencia de nucleótidos contiguos tiene al menos 8 nucleótidos de longitud.
15. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la secuencia de nucleótidos contiguos tiene al menos 8, 9, 10, 11, 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 de longitud.
16. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el oligonucleótido antisentido consiste en la secuencia de nucleótidos contiguos.
17. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con las reivindicaciones 1-16, en donde la secuencia de nucleótidos contiguos es al menos 75 % complementaria a la secuencia diana.
18. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde la secuencia de nucleótidos contiguos es al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95 % complementaria a la secuencia diana.
19. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde la secuencia de nucleótidos contiguos comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más emparejamientos erróneos con respecto a la secuencia diana.
20. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde la energía libre de Gibbs del oligonucleótido antisentido con respecto a un ARN diana complementario es menor que aproximadamente $-10 \Delta G$, tal como menor que aproximadamente $-15 \Delta G$, tal como menor que aproximadamente $-17 \Delta G$.
21. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde el oligonucleótido antisentido es capaz de restablecer el fenotipo funcional de uno o más ARN diana de TDP-43 en una célula que tiene disminuida TDP-43 o que expresa proteína TDP-43 anómala.
22. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde el oligonucleótido antisentido es capaz de modular el empalme de dos o más pre-ARNm diana de TDP-43.
23. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con la reivindicación 22, en donde los dos o más pre-ARNm diana de TDP-43 se seleccionan independientemente del

grupo que consiste en pre-ARNm de STMN2, pre-ARNm de CAMK2B, pre-ARNm de KALRN, pre-ARNm de ACTL6B y pre-ARNm de UNC13A.

24. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde el oligonucleótido antisentido es capaz de potenciar la fidelidad del empalme de pre-ARNm de dos o más ARNm seleccionados del grupo que consiste en ARNm de STMN2, ARNm de CAMK2B, ARNm de KALRN, ARNm de ACTL6B y ARNm de UNC13A, cuando se administra a una célula con TDP-43 disminuida.

25. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde el oligonucleótido antisentido es capaz de disminuir la proporción de ARNm maduro de STMN2 que comprende un exón críptico (ce1) entre exón 1 y exón 2, en comparación con ARNm maduro de STMN2 natural con una unión de exón1/exón2 contiguos, cuando se administra a una célula con TDP-43 disminuida que expresa pre-ARNm de STMN2.

26. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde el oligonucleótido antisentido es capaz de disminuir el nivel de inclusión del exón anómalo en el transcrito de ARNm de CAMK2B, cuando se administra a una célula con TDP-43 disminuida que expresa pre-ARNm de CAMK2B.

27. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde el oligonucleótido antisentido es capaz de disminuir el nivel de inclusión del exón anómalo en el transcrito de ARNm de KALRN, cuando se administra a una célula con TDP-43 disminuida que expresa pre-ARNm de KALRN.

28. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde el oligonucleótido antisentido es capaz de disminuir el nivel de inclusión del exón anómalo en el transcrito de ARNm de UNC13A, cuando se administra a una célula con TDP-43 disminuida que expresa pre-ARNm de UNC13A.

29. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde el oligonucleótido antisentido es capaz de disminuir el nivel de inclusión del exón anómalo en el transcrito de ARNm de ACTL6B, cuando se administra a una célula con TDP-43 disminuida que expresa pre-ARNm de ACTL6B.

30. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde el oligonucleótido antisentido es capaz de corregir el empalme anómalo de dos o más de pre-ARNm de STMN2, CAMK2B, KALRN, ACTL6B y UNC13A en una célula con TDP-43 disminuida.

31. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en donde el oligonucleótido antisentido no comprende una región de más de 3, o más de 4, nucleósidos de ADN contiguos.
32. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en donde el oligonucleótido antisentido no es capaz de mediar la escisión por RNAsaH.
33. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en donde el oligonucleótido antisentido es un oligonucleótido antisentido de morfolino.
34. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde el oligonucleótido antisentido comprende, además, uno o más nucleósidos modificados, tales como un nucleósido modificado en azúcar 2' independientemente seleccionado del grupo que consiste en 2'-O-alkil-ARN; 2'-O-metil ARN (2'-OMe); 2'-alcoxi-ARN; 2'-amino-ADN; 2'-fluoro-ARN; 2'-fluoro-ADN; ácido arabino nucleico (ANA); 2'-fluoro-ANA; ácido nucleico bloqueado (LNA) o cualquier combinación de estos.
35. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el nucleósido modificado en azúcar 2' es un nucleósido modificado en azúcar 2' potenciador de la afinidad.
36. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con la reivindicación 34 o 35, en donde uno o más de los nucleósidos modificados es un nucleósido de ácido nucleico bloqueado (LNA), tal como un nucleósido de LNA seleccionado del grupo que consiste en nucleósido de etilo restringido (cEt), o β -D-oxi-LNA.
37. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con la reivindicación 36, en donde la secuencia de nucleótidos contiguos del oligonucleótido antisentido comprende nucleósidos de LNA y nucleósidos de ADN.
38. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 32-37, en donde el oligonucleótido antisentido o la secuencia de nucleótidos contiguos de este es un mixmer o un totalmer.
39. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-38, en donde uno o más de los enlaces internucleosídicos ubicados entre los nucleósidos en la secuencia de nucleótidos contiguos se modifican.
40. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-39, en donde al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos

aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 % de los enlaces internucleosídicos ubicados entre los nucleósidos en la secuencia de nucleótidos contiguos se modifican.

41. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 39 o 40, en donde uno o más, o todos, los enlaces internucleosídicos modificados comprenden un enlace fosforotioato.

42. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-41 en donde todos los enlaces internucleosídicos presentes en el oligonucleótido antisentido son enlaces internucleosídicos fosforotioato.

43. Un oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-42, en donde el oligonucleótido antisentido se une covalentemente a al menos un resto de conjugado.

44. Un oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de reivindicaciones 1-43, en donde el oligonucleótido antisentido está en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

45. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con la reivindicación 44, en donde la sal es una sal de sodio o una sal de potasio.

46. Una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-45 y un diluyente, disolvente, portador, sal y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

47. Un procedimiento para potenciar la funcionalidad de TDP-43 en una célula que expresa niveles anómalos o disminuidos de TDP-43, dicho procedimiento comprende administrar un oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1-45 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 46, en una cantidad eficaz a dicha célula.

48. Un procedimiento para tratar o prevenir una patología de TDP-43 en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1- 45 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 46, a un sujeto que tiene o es susceptible a la patología de TDP-43.

49. El oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1-45 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 46 para su uso como un medicamento.

50. El oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1-45 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 46 para su uso en el tratamiento de una patología de TDP-43.

51. Uso del oligonucleótido antisentido de la reivindicación 1-45 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 46, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una patología de TDP-43.

52. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 48, el oligonucleótido antisentido o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 50 o el uso de acuerdo con la reivindicación 51, en donde la patología de TDP-43 es un trastorno neurológico seleccionado del grupo que consiste en esclerosis lateral amiotrófica (ALS), degeneración lobular frontotemporal (FTLD), parálisis supranuclear progresiva (PSP), esclerosis lateral primaria, atrofia muscular progresiva, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, autismo, demencia por esclerosis del hipocampo, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, enfermedades de poliglutamina, tales como ataxia espinocerebelosa 3, miopatías y encefalopatía traumática crónica.

53. El procedimiento, el oligonucleótido antisentido o la composición farmacéutica para su uso, o el uso de acuerdo con la reivindicación 52, en donde la patología de TDP-43 es un trastorno neurológico seleccionado del grupo que consiste en esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y degeneración lobular frontotemporal (FTLD).