

REIVINDICACIONES

1. Una proteína que comprende un dominio de unión al receptor de transferrina humano (TfR) monovalente, en donde el dominio de unión al TfR humano comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en donde la VH comprende regiones determinantes de complementariedad de cadenas pesadas HCDR1, HCDR2, y HCDR3, y la VL comprende regiones determinantes de complementariedad de cadenas ligeras LCDR1, LCDR2, y LCDR3, y en donde la HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, y LCDR3 comprenden las siguientes secuencias:

(a) la HCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.: 1, la HCDR2 comprende la sec. con núm. de ident.: 21, la HCDR3 comprende la sec. con núm. de ident.: 22, la LCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.: 23, la LCDR2 comprende la sec. con núm. de ident.: 5, y la LCDR3 comprende la sec. con núm. de ident.: 24; o

(b) la HCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.: 13, la HCDR2 comprende la sec. con núm. de ident.: 25, la HCDR3 comprende la sec. con núm. de ident.: 26, la LCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.: 16, la LCDR2 comprende la

sec. con núm. de ident.: 17 y la LCDR3
comprende la sec. con núm. de ident.: 18.

2. La proteína de la reivindicación 1, en donde
la HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, y LCDR3 comprenden
5 las siguientes secuencias:

(a) la HCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.:
1, la HCDR2 comprende la sec. con núm. de
ident.: 2, la HCDR3 comprende la sec. con
núm. de ident.: 3, la LCDR1 comprende la sec.
10 con núm. de ident.: 4, la LCDR2 comprende la
sec. con núm. de ident.: 5 y la LCDR3
comprende la sec. con núm. de ident.: 6;

(b) la HCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.:
1, la HCDR2 comprende la sec. con núm. de
15 ident.: 2, la HCDR3 comprende la sec. con
núm. de ident.: 7, la LCDR1 comprende la sec.
con núm. de ident.: 4, la LCDR2 comprende la
sec. con núm. de ident.: 5 y la LCDR3
comprende la sec. con núm. de ident.: 6;

(c) la HCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.:
1, la HCDR2 comprende la sec. con núm. de
ident.: 2, la HCDR3 comprende la sec. con
núm. de ident.: 8, la LCDR1 comprende la sec.
con núm. de ident.: 9, la LCDR2 comprende la
25 sec. con núm. de ident.: 5 y la LCDR3
comprende la sec. con núm. de ident.: 6;

- (d) la HCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.: 1, la HCDR2 comprende la sec. con núm. de ident.: 10, la HCDR3 comprende la sec. con núm. de ident.: 11, la LCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.: 9, la LCDR2 comprende la sec. con núm. de ident.: 5 y la LCDR3 comprende la sec. con núm. de ident.: 12;
- (e) la HCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.: 13, la HCDR2 comprende la sec. con núm. de ident.: 14, la HCDR3 comprende la sec. con núm. de ident.: 15, la LCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.: 16, la LCDR2 comprende la sec. con núm. de ident.: 17 y la LCDR3 comprende la sec. con núm. de ident.: 18;
- (f) la HCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.: 13, la HCDR2 comprende la sec. con núm. de ident.: 19, la HCDR3 comprende la sec. con núm. de ident.: 15, la LCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.: 16, la LCDR2 comprende la sec. con núm. de ident.: 17 y la LCDR3 comprende la sec. con núm. de ident.: 18; o
- (g) la HCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.: 13, la HCDR2 comprende la sec. con núm. de ident.: 19, la HCDR3 comprende la sec. con núm. de ident.: 20, la LCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.: 16, la LCDR2 comprende la

sec. con núm. de ident.: 17 y la LCDR3
comprende la sec. con núm. de ident.: 18.

3. La proteína de la reivindicación 1 o 2, en
donde la VH y VL comprenden las siguientes secuencias:

- 5 (a) la VH comprende la sec. con núm. de ident.:
27 y la VL comprende la sec. con núm. de
ident.: 28;
- (b) la VH comprende la sec. con núm. de ident.:
29 y la VL comprende la sec. con núm. de
10 ident.: 28;
- (c) la VH comprende la sec. con núm. de ident.:
30 y la VL comprende la sec. con núm. de
ident.: 31;
- (d) la VH comprende la sec. con núm. de ident.:
15 32 y la VL comprende la sec. con núm. de
ident.: 33;
- (e) la VH comprende la sec. con núm. de ident.:
34 y la VL comprende la sec. con núm. de
ident.: 35;
- 20 (f) la VH comprende la sec. con núm. de ident.:
36 y la VL comprende la sec. con núm. de
ident.: 37; o
- (g) la VH comprende la sec. con núm. de ident.:
38 y la VL comprende la sec. con núm. de
25 ident.: 37.

4. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el dominio de unión a TfR humano es un Fab, scFv, Fv, o scFab.

5 5. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el dominio de unión a TfR humano comprende además una región constante de cadena pesada que comprende cisteína en el residuo 124 (de acuerdo con la numeración del índice EU).

10 6. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el dominio de unión a TfR humano comprende además una región constante de cadena ligera que comprende cisteína en el residuo 156 (de acuerdo con la numeración del índice EU).

15 7. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que comprende además un extensor de vida media.

8. La proteína de la reivindicación 7, en donde el extensor de vida media se selecciona de una región Fc de inmunoglobulina o un VHH que se une a albúmina sérica
20 humana (HSA).

9. La proteína de la reivindicación 7 u 8, en donde el extensor de vida media es una región Fc de inmunoglobulina.

25 10. La proteína de la reivindicación 9, en donde la región Fc es una región Fc de IgG4 humana modificada.

11. La proteína de la reivindicación 10, en donde la región Fc de IgG4 humana modificada comprende prolina en el residuo 228, y alanina en los residuos 234 y 235 (todos los residuos se numeran de acuerdo con la numeración del índice EU).

12. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en donde la proteína comprende una región Fc de inmunoglobulina que comprende cisteína en el residuo 378 (de acuerdo con la numeración del índice EU).

13. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en donde la región Fc comprende:

(a) un primer dominio CH3 de Fc que comprende una serina en la posición 349, una metionina en la posición 366, una tirosina en la posición 370, y una valina en la posición 409; y un segundo dominio CH3 de Fc que comprende una glicina en la posición 356, un ácido aspártico en la posición 357, una glutamina en la posición 364, y una alanina en la posición 407 (todos los residuos se numeran de acuerdo con la numeración del índice EU); o

(b) un primer dominio CH3 de Fc que comprende leucina en el residuo 405, y un segundo dominio CH3 de Fc que comprende arginina en el residuo 409 (todos los residuos se numeran de acuerdo con la numeración del índice EU).

14. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la proteína comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC comprenden las siguientes secuencias:

- 5 (a) la HC comprende la sec. con núm. de ident.:
53 y la LC comprende la sec. con núm. de
ident.: 54;
- (b) la HC comprende la sec. con núm. de ident.:
55 y la LC comprende la sec. con núm. de
10 ident.: 54;
- (c) la HC comprende la sec. con núm. de ident.:
56 y la LC comprende la sec. con núm. de
ident.: 57;
- (d) la HC comprende la sec. con núm. de ident.:
15 58 y la LC comprende la sec. con núm. de
ident.: 59;
- (e) la HC comprende la sec. con núm. de ident.:
60 y la LC comprende la sec. con núm. de
ident.: 61;
- 20 (f) la HC comprende la sec. con núm. de ident.:
62 y la LC comprende la sec. con núm. de
ident.: 63; o
- (g) la HC comprende la sec. con núm. de ident.:
64 y la LC comprende la sec. con núm. de
25 ident.: 63.

15. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la proteína comprende dos cadenas pesadas HC1 y HC2 y una cadena ligera LC1, en donde la HC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 68, la LC1
5 comprende la sec. con núm. de ident.: 59, la HC2 comprende la sec. con núm. de ident.: 69.

16. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la proteína comprende dos cadenas pesadas HC1 y HC2 y una cadena ligera LC1, en donde
10 la HC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 138, la LC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 59, la HC2 comprende la sec. con núm. de ident.: 139.

17. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la proteína comprende dos
15 cadenas pesadas HC1 y HC2 y una cadena ligera LC1, en donde la HC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 166, la LC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 54, la HC2 comprende la sec. con núm. de ident.: 167.

18. La proteína de una cualquiera de las
20 reivindicaciones 1-4, en donde la proteína comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), y en donde la HC comprende la sec. con núm. de ident.: 65 y la LC comprende la sec. con núm. de ident.: 59.

19. La proteína de la reivindicación 7 u 8, en
25 donde el extensor de vida media es un VHH que se une a HSA.

20. La proteína de la reivindicación 19, en donde el VHH comprende la CDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 39, la CDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 40, y la CDR3 que comprende la sec. con núm. de
5 ident.: 41.

21. La proteína de la reivindicación 19 o 20, en donde el VHH comprende la sec. con núm. de ident.: 42.

22. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 19-21, en donde la proteína comprende una
10 cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), y en donde la HC comprende la sec. con núm. de ident.: 66 y la LC comprende la sec. con núm. de ident.: 67.

23. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la proteína es un
15 anticuerpo heterodimérico que comprende un primer brazo que comprende un dominio de unión a TfR humano monovalente y un segundo brazo que es un brazo nulo.

24. La proteína de la reivindicación 23, en donde el segundo brazo comprende una VH y una VL, en donde la VH
20 comprende las regiones determinantes de complementariedad de cadenas pesadas HCDR1, HCDR2, y HCDR3, y la VL comprende las regiones determinantes de complementariedad de cadenas ligeras LCDR1, LCDR2, y LCDR3, y en donde la HCDR1
25 comprende la sec. con núm. de ident.: 43, la HCDR2 comprende la sec. con núm. de ident.: 44, la HCDR3 comprende la sec. con núm. de ident.: 45, la LCDR1

comprende la sec. con núm. de ident.: 46, la LCDR2 comprende la sec. con núm. de ident.: 47, y la LCDR3 comprende la sec. con núm. de ident.: 48.

25. La proteína de la reivindicación 24, en donde
5 la VH comprende la sec. con núm. de ident.: 49 y la VL comprende la sec. con núm. de ident.: 50.

26. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 23-25, en donde la proteína comprende dos cadenas pesadas HC1 y HC2 y dos cadenas ligeras LC1 y LC2,
10 en donde la HC1, LC1, HC2, y LC2 comprenden las siguientes secuencias:

(a) la HC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 64, la LC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 63, la HC2 comprende la sec. con núm.
15 de ident.: 51, y la LC2 comprende la sec. con núm. de ident.: 52;

(b) la HC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 55, la LC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 54, la HC2 comprende la sec. con núm.
20 de ident.: 51, y la LC2 comprende la sec. con núm. de ident.: 52;

(c) la HC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 56, la LC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 57, la HC2 comprende la sec. con núm.
25 de ident.: 51, y la LC2 comprende la sec. con núm. de ident.: 52; o

(d) la HC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 58, la LC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 59, la HC2 comprende la sec. con núm. de ident.: 51, y la LC2 comprende la sec. con núm. de ident.: 52.

27. Una proteína que comprende un dominio de unión del receptor de transferrina (TfR) humano monovalente, en donde el dominio de unión a TfR humano se une a un epítipo que comprende uno o más residuos en (a) 10 residuos 346-364 FGNMEGDCPSDWKTDSTCR (sec. con núm. de ident.: 119), (b) residuos 243-247 FEDLY (sec. con núm. de ident.: 162) y residuos 345-364 LFGNMEEGDCPSDWKTDSTCR) (sec. con núm. de ident.: 163), o (c) residuos 243-247 FEDLY (sec. con núm. de ident.: 162), residuos 259-263 AGKIT (sec. 15 con núm. de ident.: 164), y residuos 532-538 (VEKLTLTD) (sec. con núm. de ident.: 165) de TfR humanos.

28. Una proteína que comprende un dominio de unión al receptor de transferrina (TfR) de ratón monovalente, en donde el dominio de unión a TfR de ratón comprende una región 20 variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en donde la VH comprende las regiones determinantes de complementariedad de cadenas pesadas HCDR1, HCDR2, y HCDR3, y la VL comprende las regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera LCDR1, LCDR2, y LCDR3, 25 y en donde la HCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.: 71, la HCDR2 comprende la sec. con núm. de ident.: 72, la

HCDR3 comprende la sec. con núm. de ident.: 73, la LCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.: 74, la LCDR2 comprende la sec. con núm. de ident.: 75, y la LCDR3 comprende la sec. con núm. de ident.: 76.

5 29. La proteína de la reivindicación 28, en donde la VH comprende la sec. con núm. de ident.: 77 y la VL comprende la sec. con núm. de ident.: 78.

 30. La proteína de la reivindicación 28 o 29, en donde la proteína comprende una cadena pesada (HC) que
10 comprende la sec. con núm. de ident.: 79 y una cadena ligera (LC) que comprende la sec. con núm. de ident.: 80.

 31. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 28-30, en donde la proteína es un anticuerpo heterodimérico que comprende un primer brazo que
15 comprende un dominio de unión a TfR de ratón monovalente y un segundo brazo que es un brazo nulo.

 32. La proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 28-31, en donde la proteína comprende dos cadenas pesadas HC1 y HC2 y dos cadenas ligeras LC1 y LC2,
20 en donde la HC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 79, la LC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 80, la HC2 comprende la sec. con núm. de ident.: 51, y la LC2 comprende la sec. con núm. de ident.: 52.

 33. Un conjugado que comprende la proteína de una
25 cualquiera de las reivindicaciones 1-32 y un agente terapéutico.

34. El conjugado de la reivindicación 33, en donde el agente terapéutico se selecciona entre un ARN bicatenario, oligonucleótido, péptido, molécula pequeña, nanopartícula, nanopartícula lipídica, exosoma, anticuerpo
5 o fragmento de unión al antígeno de este, o una combinación de estos.

35. El conjugado de la reivindicación 33 o 34, en donde el agente terapéutico se une a la proteína a través de un enlazador.

10 36. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 33-35, en donde el agente terapéutico es un ARN bicatenario (ARNbc).

37. El conjugado de la reivindicación 36, en donde el ARNbc comprende una cadena codificante y una cadena
15 no codificante, en donde la cadena no codificante es complementaria de un ARNm diana seleccionado entre ARNm de SNCA, MAPT, APP, ATXN2, ATXN3, SARM1, APOE, BACE1, FMR1, LRRK2, HTT, SOD1, SCN10A, SCN9A o CACNA1B.

38. El conjugado de la reivindicación 37, en donde
20 la cadena no codificante es complementaria al ARNm de SNCA.

39. El conjugado de la reivindicación 37, en donde la cadena no codificante es complementaria al ARNm de MAPT.

40. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 35-39, en donde el enlazador es un
25 enlazador de Mal-Tet-TCO, enlazador de SMCC, o enlazador de GDM.

41. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 33-40, en donde la relación de agente terapéutico respecto a proteína es de aproximadamente 1:1 a 3:1.

5 42. Un conjugado de la Fórmula (I): R-L-P,
en donde R es un ARN bicatenario (ARNbc) que comprende una cadena codificante y una cadena no codificante;
en donde P es una proteína que comprende un
10 dominio de unión a TfR monovalente humano; y
en donde L es un enlazador, o está opcionalmente ausente,
en donde el dominio de unión a TfR humano comprende una región variable de cadena pesada
15 (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en donde la VH comprende regiones determinantes de complementariedad de cadenas pesadas HCDR1, HCDR2, y HCDR3, y la VL comprende regiones determinantes de
20 complementariedad de cadenas ligeras LCDR1, LCDR2, y LCDR3, en donde las HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, y LCDR3 comprenden las siguientes secuencias:
(a) la HCDR1 comprende la sec. con núm. de
25 ident.: 1, la HCDR2 comprende la sec. con núm. de ident.: 21, la HCDR3 comprende la

5 sec. con núm. de ident.: 22, la LCDR1
 comprende la sec. con núm. de ident.: 23,
 la LCDR2 comprende la sec. con núm. de
 ident.: 5, y la LCDR3 comprende la sec.
 con núm. de ident.: 24; o
 (b) la HCDR1 comprende la sec. con núm. de
 ident.: 13, la HCDR2 comprende la sec.
 con núm. de ident.: 25, la HCDR3
 10 comprende la sec. con núm. de ident.: 26,
 la LCDR1 comprende la sec. con núm. de
 ident.: 16, la LCDR2 comprende la sec.
 con núm. de ident.: 17 y la LCDR3
 comprende la sec. con núm. de ident.: 18.

15 43. El conjugado de la reivindicación 42, en donde
 la relación R respecto a P es de aproximadamente 1:1 a 3:1.

20 44. Un conjugado de la Fórmula (II): $(R-L)_n-P$,
 en donde R es un ARN bicatenario (ARN_{bc}) que
 comprende una cadena codificante y una
 cadena no codificante;
 en donde P es una proteína que comprende un
 dominio de unión a T_hR monovalente humano; y
 en donde L es un enlazador, o está
 opcionalmente ausente,
 en donde el dominio de unión a T_hR humano
 25 comprende una región variable de cadena pesada
 (VH) y una región variable de cadena ligera

(VL), en donde la VH comprende regiones determinantes de complementariedad de cadenas pesadas HCDR1, HCDR2, y HCDR3, y la VL comprende regiones determinantes de complementariedad de cadenas ligeras LCDR1, LCDR2, y LCDR3, en donde las HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, y LCDR3 comprenden las siguientes secuencias:

(a) la HCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.: 1, la HCDR2 comprende la sec. con núm. de ident.: 21, la HCDR3 comprende la sec. con núm. de ident.: 22, la LCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.: 23, la LCDR2 comprende la sec. con núm. de ident.: 5, y la LCDR3 comprende la sec. con núm. de ident.: 24; o

(b) la HCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.: 13, la HCDR2 comprende la sec. con núm. de ident.: 25, la HCDR3 comprende la sec. con núm. de ident.: 26, la LCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.: 16, la LCDR2 comprende la sec. con núm. de ident.: 17, y la LCDR3 comprende la sec. con núm. de ident.: 18;

y en donde n es 1 a 3.

45. El conjugado de la reivindicación 44, en donde
n es 1.

46. El conjugado de la reivindicación 44, en donde
n es 2.

5 47. El conjugado de una cualquiera de las
reivindicaciones 42-46, en donde la HCDR1, HCDR2, HCDR3,
LCDR1, LCDR2 y LCDR3 comprenden las siguientes secuencias:

(a) la HCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.:

1, la HCDR2 comprende la sec. con núm. de
10 ident.: 2, la HCDR3 comprende la sec. con
núm. de ident.: 3, la LCDR1 comprende la sec.
con núm. de ident.: 4, la LCDR2 comprende la
sec. con núm. de ident.: 5 y la LCDR3
comprende la sec. con núm. de ident.: 6;

15 (b) la HCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.:
1, la HCDR2 comprende la sec. con núm. de
ident.: 2, la HCDR3 comprende la sec. con
núm. de ident.: 7, la LCDR1 comprende la sec.
con núm. de ident.: 4, la LCDR2 comprende la
20 sec. con núm. de ident.: 5 y la LCDR3
comprende la sec. con núm. de ident.: 6;

(c) la HCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.:
1, la HCDR2 comprende la sec. con núm. de
ident.: 2, la HCDR3 comprende la sec. con
25 núm. de ident.: 8, la LCDR1 comprende la sec.
con núm. de ident.: 9, la LCDR2 comprende la

sec. con núm. de ident.: 5 y la LCDR3
comprende la sec. con núm. de ident.: 6;

5 (d) la HCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.:
1, la HCDR2 comprende la sec. con núm. de
ident.: 10, la HCDR3 comprende la sec. con
núm. de ident.: 11, la LCDR1 comprende la
sec. con núm. de ident.: 9, la LCDR2 comprende
la sec. con núm. de ident.: 5 y la LCDR3
comprende la sec. con núm. de ident.: 12;

10 (e) la HCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.:
13, la HCDR2 comprende la sec. con núm. de
ident.: 14, la HCDR3 comprende la sec. con
núm. de ident.: 15, la LCDR1 comprende la sec.
con núm. de ident.: 16, la LCDR2 comprende la
15 sec. con núm. de ident.: 17 y la LCDR3
comprende la sec. con núm. de ident.: 18;

(f) la HCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.:
13, la HCDR2 comprende la sec. con núm. de
ident.: 19, la HCDR3 comprende la sec. con
20 núm. de ident.: 15, la LCDR1 comprende la sec.
con núm. de ident.: 16, la LCDR2 comprende la
sec. con núm. de ident.: 17 y la LCDR3
comprende la sec. con núm. de ident.: 18; o

(g) la HCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.:
25 13, la HCDR2 comprende la sec. con núm. de
ident.: 19, la HCDR3 comprende la sec. con

núm. de ident.: 20, la LCDR1 comprende la sec.
con núm. de ident.: 16, la LCDR2 comprende la
sec. con núm. de ident.: 17 y la LCDR3
comprende la sec. con núm. de ident.: 18.

5 48. El conjugado de una cualquiera de las
reivindicaciones 42-47, en donde la VH y VL comprenden las
siguientes secuencias:

(a) la VH comprende la sec. con núm. de ident.:
27 y la VL comprende la sec. con núm. de
10 ident.: 28;

(b) la VH comprende la sec. con núm. de ident.:
29 y la VL comprende la sec. con núm. de
ident.: 28;

(c) la VH comprende la sec. con núm. de ident.:
15 30 y la VL comprende la sec. con núm. de
ident.: 31;

(d) la VH comprende la sec. con núm. de ident.:
32 y la VL comprende la sec. con núm. de
ident.: 33;

20 (e) la VH comprende la sec. con núm. de ident.:
34 y la VL comprende la sec. con núm. de
ident.: 35;

(f) la VH comprende la sec. con núm. de ident.:
36 y la VL comprende la sec. con núm. de
25 ident.: 37; o

(g) la VH comprende la sec. con núm. de ident.:
38 y la VL comprende la sec. con núm. de
ident.: 37.

49. El conjugado de una cualquiera de las
5 reivindicaciones 42-47, en donde la HCDR1 comprende la sec.
con núm. de ident.: 1, la HCDR2 comprende la sec. con núm.
de ident.: 10, la HCDR3 comprende la sec. con núm. de ident.:
11, la LCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.: 9, la
LCDR2 comprende la sec. con núm. de ident.: 5, y la LCDR3
10 comprende la sec. con núm. de ident.: 12.

50. El conjugado de una cualquiera de las
reivindicaciones 42-48, en donde la VH comprende la sec.
con núm. de ident.: 32 y la VL comprende la sec. con núm.
de ident.: 33.

15 51. El conjugado de una cualquiera de las
reivindicaciones 42-50, en donde el dominio de unión a Tfr
humano es un Fab, scFv, Fv, o scFab.

52. El conjugado de una cualquiera de las
reivindicaciones 42-51, en donde el dominio de unión a Tfr
20 humano comprende además una región constante de cadena
pesada que comprende cisteína en el residuo 124 (de acuerdo
con la numeración del índice EU).

53. El conjugado de una cualquiera de las
reivindicaciones 42-52, en donde el dominio de unión a Tfr
25 humano comprende además una región constante de cadena

ligera que comprende cisteína en el residuo 156 (de acuerdo con la numeración del índice EU).

54. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 42-53, en donde la proteína comprende además
5 un extensor de vida media.

55. El conjugado de la reivindicación 54, en donde el extensor de vida media se selecciona entre una región Fc de inmunoglobulina o un VHH que se une a albúmina sérica humana (HSA).

10 56. El conjugado de la reivindicación 55, en donde el extensor de vida media es una región Fc de inmunoglobulina.

57. El conjugado de la reivindicación 56, en donde la región Fc de inmunoglobulina es una región Fc de
15 IgG4 humana modificada.

58. El conjugado de la reivindicación 57, en donde la región Fc de IgG4 humana modificada comprende prolina en el residuo 228, y alanina en los residuos 234 y 235 (todos los residuos se numeran de acuerdo con la
20 numeración del índice EU).

59. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 56-58, en donde la proteína comprende una región Fc de inmunoglobulina que comprende cisteína en el residuo 378 (de acuerdo con la numeración del índice EU).

25 60. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 56-59, en donde la región Fc comprende:

- 5 (a) un primer dominio CH3 de Fc que comprende una serina en la posición 349, una metionina en la posición 366, una tirosina en la posición 370, y una valina en la posición 409; y un segundo dominio CH3 de Fc que comprende una glicina en la posición 356, un ácido aspártico en la posición 357, una glutamina en la posición 364, y una alanina en la posición 407 (todos los residuos se numeran de acuerdo con la numeración del índice EU); o
- 10 (b) un primer dominio CH3 de Fc que comprende leucina en el residuo 405, y un segundo dominio CH3 de Fc que comprende arginina en el residuo 409 (todos los residuos se numeran de acuerdo con la numeración del índice EU).
- 15

61. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 42-59, en donde la proteína comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la HC y la LC comprenden las siguientes secuencias:

- 20 (a) la HC comprende la sec. con núm. de ident.: 53 y la LC comprende la sec. con núm. de ident.: 54;
- (b) la HC comprende la sec. con núm. de ident.: 55 y la LC comprende la sec. con núm. de
- 25 ident.: 54;

- (c) la HC comprende la sec. con núm. de ident.:
56 y la LC comprende la sec. con núm. de
ident.: 57;
- (d) la HC comprende la sec. con núm. de ident.:
5 58 y la LC comprende la sec. con núm. de
ident.: 59;
- (e) la HC comprende la sec. con núm. de ident.:
60 y la LC comprende la sec. con núm. de
ident.: 61;
- 10 (f) la HC comprende la sec. con núm. de ident.:
62 y la LC comprende la sec. con núm. de
ident.: 63; o
- (g) la HC comprende la sec. con núm. de ident.:
64 y la LC comprende la sec. con núm. de
15 ident.: 63.

62. El conjugado de una cualquiera de las
reivindicaciones 42-60, en donde la proteína comprende dos
cadenas pesadas HC1 y HC2 y una cadena ligera LC1, en donde
la HC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 68, la LC1
20 comprende la sec. con núm. de ident.: 59, la HC2 comprende
la sec. con núm. de ident.: 69.

63. El conjugado de una cualquiera de las
reivindicaciones 42-60, en donde la proteína comprende dos
cadenas pesadas HC1 y HC2 y una cadena ligera LC1, en donde
25 la HC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 138, la LC1

comprende la sec. con núm. de ident.: 59, la HC2 comprende la sec. con núm. de ident.: 139.

64. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 42-60, en donde la proteína comprende dos
5 cadenas pesadas HC1 y HC2 y una cadena ligera LC1, en donde la HC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 166, la LC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 54, la HC2 comprende la sec. con núm. de ident.: 167.

65. El conjugado de una cualquiera de las
10 reivindicaciones 42-51, en donde la proteína comprende una cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), y en donde la HC comprende la sec. con núm. de ident.: 65 y la LC comprende la sec. con núm. de ident.: 59.

66. El conjugado de la reivindicación 54, en
15 donde el extensor de vida media es un VHH que se une a HSA.

67. El conjugado de la reivindicación 66, en donde el VHH comprende la CDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 39, la CDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 40 y la CDR3 que comprende la sec. con núm. de
20 ident.: 41.

68. El conjugado de la reivindicación 66 o 67, en donde el VHH comprende la sec. con núm. de ident.: 42.

69. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 66-68, en donde la proteína comprende una
25 cadena pesada (HC) y una cadena ligera (LC), en donde la

HC comprende la sec. con núm. de ident.: 66 y la LC comprende la sec. con núm. de ident.: 67.

70. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 42-60, en donde la proteína es un anticuerpo heterodimérico que comprende un primer brazo que comprende un dominio de unión a TfR humano monovalente y un segundo brazo que es un brazo nulo.

71. El conjugado de la reivindicación 70, en donde el segundo brazo comprende una VH y una VL, en donde la VH comprende las regiones determinantes de complementariedad de cadenas pesadas HCDR1, HCDR2 y HCDR3, y la VL comprende las regiones determinantes de complementariedad de cadenas ligeras LCDR1, LCDR2, y LCDR3, y en donde la HCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.: 43, la HCDR2 comprende la sec. con núm. de ident.: 44, la HCDR3 comprende la sec. con núm. de ident.: 45, la LCDR1 comprende la sec. con núm. de ident.: 46, la LCDR2 comprende la sec. con núm. de ident.: 47, y la LCDR3 comprende la sec. con núm. de ident.: 48.

72. El conjugado de la reivindicación 71, en donde la VH comprende la sec. con núm. de ident.: 49 y la VL comprende la sec. con núm. de ident.: 50.

73. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 70-72, en donde la proteína comprende dos cadenas pesadas HC1 y HC2 y dos cadenas ligeras LC1 y LC2,

en donde la HC1, LC1, HC2, y LC2 comprenden las siguientes secuencias:

- 5 (a) la HC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 64, la LC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 63, la HC2 comprende la sec. con núm. de ident.: 51, y la LC2 comprende la sec. con núm. de ident.: 52;
- 10 (b) la HC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 55, la LC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 54, la HC2 comprende la sec. con núm. de ident.: 51, y la LC2 comprende la sec. con núm. de ident.: 52;
- 15 (c) la HC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 56, la LC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 57, la HC2 comprende la sec. con núm. de ident.: 51, y la LC2 comprende la sec. con núm. de ident.: 52; o
- 20 (d) la HC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 58, la LC1 comprende la sec. con núm. de ident.: 59, la HC2 comprende la sec. con núm. de ident.: 51, y la LC2 comprende la sec. con núm. de ident.: 52.

74. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 42-73, en donde el enlazador es un enlazador de Mal-Tet-TCO, enlazador de SMCC, o enlazador de GDM.

75. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 42-74, en donde el enlazador es un enlazador de SMCC.

76. El conjugado de una cualquiera de las
5 reivindicaciones 42-75, en donde P se une al extremo 3' de la cadena codificante del ARNbc, opcionalmente mediante el enlazador.

77. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 42-76, en donde la cadena no codificante es
10 complementaria de un ARNm diana seleccionado entre ARNm de SNCA, MAPT, APP, ATXN2, ATXN3, SARM1, APOE, BACE1, FMR1, LRRK2, HTT, SOD1, SCN10A, SCN9A o CACNA1B.

78. El conjugado de la reivindicación 77, en donde la cadena no codificante es complementaria al ARNm de SNCA.

15 79. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 42-78, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) la cadena codificante comprende la sec. con
20 núm. de ident.: 81, y la cadena no codificante comprende la sec. con núm. de ident.: 82;

(b) la cadena codificante comprende la sec. con núm. de ident.: 83, y la cadena no codificante comprende la sec. con núm. de ident.: 84;

- (c) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 85, y la cadena no codificante
comprende la sec. con núm. de ident.: 86;
- 5 (d) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 87, y la cadena no codificante
comprende la sec. con núm. de ident.: 88;
- (e) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 89 y la cadena no codificante
comprende la sec. con núm. de ident.: 90;
- 10 (f) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 91, y la cadena no codificante
comprende la sec. con núm. de ident.: 92; y
- (g) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 116 y la cadena no codificante
15 comprende la sec. con núm. de ident.: 82,
en donde opcionalmente uno o más nucleótidos
de la cadena codificante y la cadena no
codificante son nucleótidos modificados
independientemente, y en donde opcionalmente
20 uno o más enlaces internucleotídicos de la
cadena codificante y la cadena no codificante
son enlaces internucleotídicos modificados.

80. El conjugado de la reivindicación 79, en
donde la cadena codificante comprende la sec. con núm. de
25 ident.: 81 y la cadena no codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 82.

81. El conjugado de la reivindicación 77, en donde la cadena no codificante es complementaria al ARNm de MAPT.

82. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 42-77 y 81, en donde la cadena codificante
5 y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 120, y la cadena no codificante
comprende la sec. con núm. de ident.: 121;
- 10 (b) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 122, y la cadena no codificante
comprende la sec. con núm. de ident.: 123; y
- (c) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 124, y la cadena no codificante
15 comprende la sec. con núm. de ident.: 125,
en donde opcionalmente uno o más nucleótidos
de la cadena codificante y la cadena no
codificante son nucleótidos modificados
independientemente, y en donde opcionalmente
20 uno o más enlaces internucleotídicos de la
cadena codificante y la cadena no codificante
son enlaces internucleotídicos modificados.

83. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 42-82, en donde uno o más nucleótidos de la
25 cadena codificante son nucleótidos modificados.

84. El conjugado de la reivindicación 83, en donde cada nucleótido de la cadena codificante es un nucleótido modificado.

85. El conjugado de una cualquiera de las
5 reivindicaciones 42-84, en donde uno o más nucleótidos de la cadena no codificante son nucleótidos modificados.

86. El conjugado de la reivindicación 85, en donde cada nucleótido de la cadena no codificante es un nucleótido modificado.

10 87. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 83-86, en donde el nucleótido modificado es un nucleótido modificado con 2'-fluoro, nucleótido modificado con 2'-O-metilo o nucleótido modificado con 2'-O-alquilo.

15 88. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 83-87, en donde la cadena codificante tiene cuatro nucleótidos modificados con 2'-fluoro en las posiciones 7, 9, 10, y 11 desde el extremo 5' de la cadena codificante.

20 89. El conjugado de la reivindicación 88, en donde los nucleótidos en posiciones distintas de las posiciones 7, 9, 10, y 11 de la cadena codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo.

25 90. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 83-89, en donde la cadena no codificante tiene cuatro nucleótidos modificados con 2'-fluoro en las

posiciones 2, 6, 14, y 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante.

91. El conjugado de la reivindicación 90, en donde los nucleótidos en posiciones distintas de las
5 posiciones 2, 6, 14, y 16 de la cadena no codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo.

92. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 83-87, en donde la cadena codificante tiene tres nucleótidos modificados con 2'-fluoro en las
10 posiciones 9, 10, y 11 desde el extremo 5' de la cadena codificante.

93. El conjugado de la reivindicación 90, en donde los nucleótidos en posiciones distintas de las posiciones 9, 10, y 11 de la cadena codificante son
15 nucleótidos modificados con 2'-O-metilo.

94. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 83-87, 92, 93, en donde la cadena no codificante tiene cinco nucleótidos modificados con 2'-fluoro en las posiciones 2, 5, 7, 14, y 16 desde el extremo 5' de
20 la cadena no codificante.

95. El conjugado de la reivindicación 94, en donde los nucleótidos en posiciones distintas de las posiciones 2, 5, 7, 14, y 16 de la cadena no codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo.

25 96. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 83-87, 92, 93, en donde la cadena no

codificante tiene cinco nucleótidos modificados con 2'-fluoro en las posiciones 2, 5, 8, 14, y 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante.

97. El conjugado de la reivindicación 96, en
5 donde los nucleótidos en posiciones distintas de las posiciones 2, 5, 8, 14, y 16 de la cadena no codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo.

98. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 83-87, 92, 93, en donde la cadena no
10 codificante tiene cinco nucleótidos modificados con 2'-fluoro en las posiciones 2, 3, 7, 14, y 16 desde el extremo 5' de la cadena no codificante.

99. El conjugado de la reivindicación 98, en donde los nucleótidos en posiciones distintas de las
15 posiciones 2, 3, 7, 14, y 16 de la cadena no codificante son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo.

100. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 42-99, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante tienen uno o más enlaces entre
20 nucleótidos modificados.

101. El conjugado de la reivindicación 100, en donde el enlace entre nucleótidos modificado es un enlace fosforotioato.

102. El conjugado de la reivindicación 100 o 101,
25 en donde la cadena codificante tiene cuatro o cinco enlaces fosforotioato.

103. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 100-102, en donde la cadena no codificante tiene cuatro o cinco enlaces fosforotioato.

104. El conjugado de una cualquiera de las
5 reivindicaciones 42-103, en donde la cadena no codificante tiene un análogo de fosfato en el extremo 5'.

105. El conjugado de la reivindicación 104, en donde el análogo de fosfato es 5'-vinilfosfonato.

106. El conjugado de una cualquiera de las
10 reivindicaciones 42-105, en donde la cadena codificante comprende una porción abásica o una porción abásica invertida.

107. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 42-106, en donde la cadena codificante
15 comprende una porción abásica en la posición 10.

108. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 42-80 u 83-107, en donde la cadena codificante y la cadena no codificante comprenden un par de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que
20 consiste en:

(a) la cadena codificante comprende la sec. con núm. de ident.: 93 o 140, y la cadena no codificante comprende la sec. con núm. de ident.: 94;

25 (b) la cadena codificante comprende la sec. con núm. de ident.: 95 o 141, y la cadena no

- codificante comprende la sec. con núm. de
ident.: 96;
- 5 (c) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 95 o 141, y la cadena no
codificante comprende la sec. con núm. de
ident.: 97;
- 10 (d) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 95 o 141, y la cadena no
codificante comprende la sec. con núm. de
ident.: 98;
- (e) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 99 o 142, y la cadena no
codificante comprende la sec. con núm. de
ident.: 94;
- 15 (f) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 100 o 143 y la cadena no
codificante comprende la sec. con núm. de
ident.: 101;
- 20 (g) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 102 o 144, y la cadena no
codificante comprende la sec. con núm. de
ident.: 103;
- 25 (h) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 104 o 145, y la cadena no
codificante comprende la sec. con núm. de
ident.: 105;

- (i) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 106 o 146, y la cadena no
codificante comprende la sec. con núm. de
ident.: 107;
- 5 (j) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 108 o 147, y la cadena no
codificante comprende la sec. con núm. de
ident.: 107;
- (k) la cadena codificante comprende la sec. con
10 núm. de ident.: 117 o 148, y la cadena no
codificante comprende la sec. con núm. de
ident.: 97; y
- (l) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 118 o 149, y la cadena no
15 codificante comprende la sec. con núm. de
ident.: 97.

109. El conjugado de una cualquiera de las
reivindicaciones 42-80 u 83-107, en donde la cadena
codificante y la cadena no codificante tienen un par de
20 secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que
consiste en:

- (a) la cadena codificante consiste en la sec. con
núm. de ident.: 93 o 140, y la cadena no
codificante consiste en la sec. con núm. de
25 ident.: 94;

- (b) la cadena codificante consiste en la sec. con
núm. de ident.: 95 o 141, y la cadena no
codificante consiste en la sec. con núm. de
ident.: 96;
- 5 (c) la cadena codificante consiste en la sec. con
núm. de ident.: 95 o 141, y la cadena no
codificante consiste en la sec. con núm. de
ident.: 97;
- (d) la cadena codificante consiste en la sec. con
10 núm. de ident.: 95 o 141, y la cadena no
codificante consiste en la sec. con núm. de
ident.: 98;
- (e) la cadena codificante consiste en la sec. con
núm. de ident.: 99 o 142, y la cadena no
15 codificante consiste en la sec. con núm. de
ident.: 94;
- (f) la cadena codificante consiste en la sec.
con núm. de ident.: 100 o 143, y la cadena
no codificante consiste en la sec. con núm.
20 de ident.: 101;
- (g) la cadena codificante consiste en la sec.
con núm. de ident.: 102 o 144, y la cadena
no codificante consiste en la sec. con núm.
de ident.: 103;
- 25 (h) la cadena codificante consiste en la sec.
con núm. de ident.: 104 o 145, y la cadena

no codificante consiste en la sec. con núm.
de ident.: 105;

(i) la cadena codificante consiste en la sec.
con núm. de ident.: 106 o 146, y la cadena
no codificante consiste en la sec. con núm.
de ident.: 107;

(j) la cadena codificante consiste en la sec.
con núm. de ident.: 108 o 147, y la cadena
no codificante consiste en la sec. con núm.
de ident.: 107;

(k) la cadena codificante consiste en la sec.
con núm. de ident.: 117 o 148, y la cadena
no codificante consiste en la sec. con núm.
de ident.: 97; y

(l) la cadena codificante consiste en la sec.
con núm. de ident.: 118 o 149, y la cadena
no codificante consiste en la sec. con núm.
de ident.: 97.

110. El conjugado de una cualquiera de las
reivindicaciones 42-77, u 81-107, en donde la cadena
codificante y la cadena no codificante comprenden un par
de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que
consiste en:

(a) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 126 o 150, y la cadena no

codificante comprende la sec. con núm. de
ident.: 127;

(b) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 128 o 151, y la cadena no
5 codificante comprende la sec. con núm. de
ident.: 129;

(c) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 130 o 152, y la cadena no
codificante comprende la sec. con núm. de
10 ident.: 131;

(d) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 132 o 153, y la cadena no
codificante comprende la sec. con núm. de
ident.: 133;

(e) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 134 o 154, y la cadena no
codificante comprende la sec. con núm. de
15 ident.: 135; y

(f) la cadena codificante comprende la sec. con
núm. de ident.: 136 o 155, y la cadena no
20 codificante comprende la sec. con núm. de
ident.: 137.

111. El conjugado de una cualquiera de las
reivindicaciones 42-77 u 81-107, en donde la cadena
25 codificante y la cadena no codificante comprenden un par

de secuencias de ácido nucleico seleccionadas del grupo que consiste en:

- 5 (a) la cadena codificante consiste en la sec.
 con núm. de ident.: 126 o 150, y la cadena
 no codificante consiste en la sec. con núm.
 de ident.: 127;
- 10 (b) la cadena codificante consiste en la sec.
 con núm. de ident.: 128 o 151, y la cadena
 no codificante consiste en la sec. con núm.
 de ident.: 129;
- 15 (c) la cadena codificante consiste en la sec.
 con núm. de ident.: 130 o 152, y la cadena
 no codificante consiste en la sec. con núm.
 de ident.: 131;
- 20 (d) la cadena codificante consiste en la sec.
 con núm. de ident.: 132 o 153, y la cadena
 no codificante consiste en la sec. con núm.
 de ident.: 133;
- 25 (e) la cadena codificante consiste en la sec.
 con núm. de ident.: 134 o 154, y la cadena
 no codificante consiste en la sec. con núm.
 de ident.: 135; y
- (f) la cadena codificante consiste en la sec.
 con núm. de ident.: 136 o 155, y la cadena
 no codificante consiste en la sec. con núm.
 de ident.: 137.

112. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27 o el conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 33-111, y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 113. Un método para tratar una enfermedad del SNC en un paciente que lo necesita, el método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva del conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 33-111, o la composición farmacéutica de la reivindicación 112.

10 114. Un método para tratar una sinucleinopatía neurodegenerativa en un paciente que lo necesita, el método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 38, 40-80, 83-109, o la composición farmacéutica de la
15 reivindicación 112.

115. El método de la reivindicación 114, en donde la sinucleinopatía neurodegenerativa se selecciona entre enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, atrofia multisistémica, o demencia con cuerpos de Lewy.

20 116. Un método para tratar una tauopatía en un paciente que lo necesita, el método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva del conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 39-77, 81-107, 110, 111, o la composición farmacéutica de la reivindicación 112.

25 117. El método de la reivindicación 116, en donde la tauopatía se selecciona entre enfermedad de Alzheimer,

demencia frontotemporal (FTD), demencia frontotemporal con parkinsonismo relacionado con el cromosoma 17 (FTDP-17), degeneración lobular frontotemporal (FTLD), demencia frontotemporal con variante conductual (bvFTD), afasia progresiva primaria con variante no fluida (nfvPPA), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick (PiD), afasia progresiva primaria - semántica (PPA-S), afasia progresiva primaria - logopénica (PPA-L), tauopatía multisistémica con demencia presenil (MSTD), demencia con ovillos neurofibrilares (NFT), FTD con enfermedad de la motoneurona, parálisis supranuclear progresiva (PSP), complejo de esclerosis lateral amiotrófica/parkinsonismo-demencia (ALS-PDC), demencia argirofílica granulosa (AGD), angiopatía amiloidea de tipo británico, angiopatía amiloidea cerebral, encefalopatía traumática crónica (CTE), degeneración corticobasal (CBD), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), demencia pugilística, ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, síndrome de Down, epilepsia, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Huntington, miositis por cuerpos de inclusión, encefalopatía saturnina, enfermedad de Lytico-Bodig, meningioangiomatosis, atrofia multisistémica, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NP-C), enfermedad de la motoneurona no guamaniana con ovillos neurofibrilares, parkinsonismo posencefalítico, angiopatía amiloidea cerebral por proteína priónica, gliosis subcortical

progresiva, demencia solo por ovillos, demencia con predominio de ovillos, ganglioglioma, gangliocitoma, panencefalitis esclerosante subaguda, esclerosis tuberosa, lipofuscinosis, tauopatía primaria relacionada con la edad
5 (PART), o tauopatías globulares gliales (GGT).

118. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 113-117, en donde el conjugado se administra al paciente por vía intravenosa o subcutánea.

119. El conjugado de una cualquiera de las
10 reivindicaciones 33-111, o la composición farmacéutica de la reivindicación 112, para usar en una terapia.

120. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 38, 40-80, 83-109, o la composición farmacéutica de la reivindicación 112, para usar en el
15 tratamiento de una sinucleinopatía neurodegenerativa.

121. El conjugado o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 120, en donde la sinucleinopatía neurodegenerativa se selecciona entre enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, atrofia multisistémica,
20 o demencia con cuerpos de Lewy.

122. El conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 39-77, 81-107, 110, 111, o la composición farmacéutica de la reivindicación 108, para usar en el tratamiento de una tauopatía.

25 123. El conjugado o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 122, en donde la tauopatía se

selecciona entre enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal (FTD), demencia frontotemporal con parkinsonismo relacionado con el cromosoma 17 (FTDP-17), degeneración lobular frontotemporal (FTLD), demencia
5 frontotemporal con variante conductual (bvFTD), afasia progresiva primaria con variante no fluida (nfvPPA), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick (PiD), afasia progresiva primaria - semántica (PPA-S), afasia progresiva primaria - logopénica (PPA-L), tauopatía multisistémica con
10 demencia presenil (MSTD), demencia con ovillos neurofibrilares (NFT), FTD con enfermedad de la motoneurona, parálisis supranuclear progresiva (PSP), complejo de esclerosis lateral amiotrófica/parkinsonismo-demencia (ALS-PDC), demencia argirofílica granulosa (AGD), angiopatía
15 amiloidea de tipo británico, angiopatía amiloidea cerebral, encefalopatía traumática crónica (CTE), degeneración corticobasal (CBD), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), demencia pugilística, ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, síndrome de Down, epilepsia, enfermedad de
20 Gerstmann-Straussler-Scheinker, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Huntington, miositis por cuerpos de inclusión, encefalopatía saturnina, enfermedad de Lytico-Bodig, meningioangiomas, atrofia multisistémica, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NP-
25 C), enfermedad de la motoneurona no guamaniana con ovillos neurofibrilares, parkinsonismo posencefalítico, angiopatía

amiloidea cerebral por proteína priónica, gliosis subcortical progresiva, demencia solo por ovillos, demencia con predominio de ovillos, ganglioglioma, gangliocitoma, panencefalitis esclerosante subaguda, esclerosis tuberosa,
5 lipofuscinosis, tauopatía primaria relacionada con la edad (PART), o tauopatías globulares gliales (GGT).

124. Uso del conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 33-111 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del SNC.

10 125. Uso del conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 38, 40-80, 83-109 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una sinucleinopatía neurodegenerativa.

126. El uso de la reivindicación 125, en donde
15 la sinucleinopatía neurodegenerativa se selecciona entre enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, atrofia multisistémica, o demencia con cuerpos de Lewy.

127. Uso del conjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 39-77, 81-107, 110, 111 en la fabricación
20 de un medicamento para el tratamiento de una tauopatía.

128. El uso de la reivindicación 127, en donde la tauopatía se selecciona de la enfermedad de Alzheimer (EA), demencia frontotemporal (FTD), demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP-17), degeneración
25 lobar frontotemporal (FTLD), demencia frontotemporal variante conductual (bvFTD), afasia progresiva primaria

variante no fluida (nfvPPA), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick (PiD), afasia progresiva primaria de variante semántica (PPA-S), afasia progresiva primaria de variante logopénica (PPA-L), tauopatía multisistémica con
5 demencia presenil (MSTD), demencia con ovillos neurofibrilares (NFT), FTD con enfermedad de la motoneurona, parálisis supranuclear progresiva (PSP), complejo de esclerosis lateral amiotrófica/parkinsonismo-demencia (ALS-PDC), demencia argirofílica granulosa (AGD), angiopatía
10 amiloide de tipo británico, angiopatía amiloide cerebral, encefalopatía traumática crónica (CTE), degeneración corticobasal (CBD), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), demencia pugilística, ovillos neurofibrilares difusos con calcificación, síndrome de Down, epilepsia, enfermedad de
15 Gerstmann-Straussler-Scheinker, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Huntington, miositis con cuerpos de inclusión, encefalopatía por plomo, enfermedad de Lytico-Bodig, meningioangiomatosis, atrofia multisistémica, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NP-
20 C), enfermedad de la motoneurona no guamaniana con ovillos neurofibrilares, parkinsonismo posencefalítico, angiopatía amiloide cerebral por proteína priónica, gliosis subcortical progresiva, demencia solo por ovillos, demencia con predominio de ovillos, ganglioglioma, gangliocitoma,
25 panencefalitis esclerosante subaguda, esclerosis tuberosa,

lipofuscinosis, tauopatía primaria relacionada con la edad (PART), o tauopatías globulares gliales (GGT).