

REIVINDICACIONES MODIFICADAS-JUNIO DE 2025

Solicitud de patente NC2024/0015311

La invención reivindicada es la siguiente:

1. 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 SEQ ID NO: 1095, 912-1094, y 1096-1295, y en donde la región de complementariedad tiene una longitud de al menos 15 nucleótidos contiguos.
2. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 1, en donde la cadena de sentido tiene una longitud de 15 a 50 nucleótidos, opcionalmente en donde la cadena de sentido tiene una longitud de 18 a 36 nucleótidos; y/o en donde la cadena antisentido tiene una longitud de 15 a 30 nucleótidos, opcionalmente, en donde la cadena antisentido tiene una longitud de 22 nucleótidos y en donde la cadena antisentido y la cadena de sentido forman una región dúplex con una longitud de al menos 19 nucleótidos, opcionalmente, una longitud de al menos 20 nucleótidos, y /o en donde la región de complementariedad tiene una longitud de al menos 19 nucleótidos contiguos; opcionalmente tiene una longitud de al menos 20 nucleótidos contiguos.
3. Un oligonucleótido de ARNi bicatenario para reducir la expresión génica de *MAPT*, donde el oligonucleótido que 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 selecciona de SEQ ID NO: 1479, 1296-1478, y 1480-1679, 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 de 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.
4. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el extremo 3' de

la cadena de sentido comprende un tallo-bucle establecido como S1-L-S2, en donde S1 es complementario a S2, y en donde L forma un bucle entre S1 y S2 de 3 a 5 nucleótidos de longitud, opcionalmente en donde L es un tribucle o un tetrabucle; opcionalmente, en donde el tetrabucle comprende la secuencia de 5'-GAAA-3'.

5. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 4, en donde S1 y S2 tienen una longitud de 1 a 10 nucleótidos y tienen la misma longitud; opcionalmente, en donde S1 y S2 tienen una longitud de 6 nucleótidos, opcionalmente, en donde el tallo-bucle comprende la secuencia 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 1680).

6. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el oligonucleótido comprende un extremo romo; opcionalmente, en donde el extremo romo comprende el extremo 3' de la cadena de sentido; además opcionalmente en donde la cadena de sentido tiene una longitud de 20-22 nucleótidos.

7. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia saliente en 3' con una longitud de uno o más nucleótidos; opcionalmente en donde el saliente comprende nucleótidos de purina; y/o en donde la secuencia saliente en 3' tiene una longitud de 2 nucleótidos; opcionalmente en donde el saliente en 3' se selecciona de AA, GG, AG y GA; además opcionalmente en donde el saliente en 3' es GG.

8. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido comprende al menos un nucleótido modificado; opcionalmente en donde el nucleótido modificado comprende una modificación en 2', y/o en donde la modificación en 2' es una modificación seleccionada de 2'-aminoetilo, 2'-fluoro, 2'-O-metilo, 2'-O-metoxietilo y 2'-desoxi-2'. ácido -fluoro-β-d-arabinonucleico; opcionalmente en donde la modificación es una modificación en 2' seleccionada entre 2'-fluoro y 2'-O-metilo.

9. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 8, en donde alrededor de 18-23 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 % o 23 % de los nucleótidos de la cadena de sentido comprenden una modificación 2'-fluoro, o en donde alrededor de 38-43 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, o 43 % de los nucleótidos de la cadena de sentido comprenden una modificación 2'-fluoro y/o en donde alrededor de 25-35 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 % o 35 % de los nucleótidos de la cadena antisentido comprenden una modificación 2'-fluoro, y/o en donde alrededor de 25-35 %, 25 %, 26 %, 27

%, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 % o 35 % de los nucleótidos del oligonucleótido comprenden una modificación 2'-fluoro, y/o en donde 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'-fluoro.

10. El oligonucleótido de ARNi de las reivindicaciones 8 o 9, en donde la cadena de sentido comprende 36 nucleótidos con 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'-fluoro, o en donde la cadena de sentido comprende 20 nucleótidos con 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'-fluoro y/o, en donde 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 comprenden una modificación 2'-fluoro, y/o en donde los nucleótidos restantes comprenden una modificación 2'-O-metilo.

11. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el oligonucleótido comprende al menos un enlace entre nucleótidos modificado; opcionalmente en donde el al menos un enlace entre nucleótidos modificado es un enlace fosforotioato, opcionalmente en donde 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', y /o en donde 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, y en donde las posiciones están numeradas del 1 al 22 del 5 'a 3', y/o, en donde la cadena de sentido comprende un enlace fosforotioato entre las posiciones 1 y 2, y en donde las posiciones están numeradas 1-2 de 5' a 3', y/o en donde la cadena de sentido tiene una longitud de 20 nucleótidos, 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, y en donde las posiciones están numeradas 1-20 de 5' a 3'.

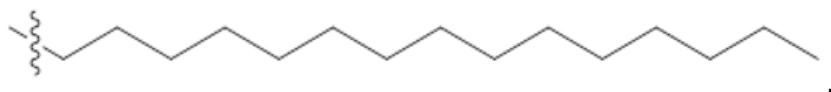
12. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el 4'-carbono del azúcar del 5'-nucleótido de la cadena antisentido comprende un análogo de fosfato, opcionalmente, en donde el análogo de fosfato es fosfonato de oximetilo, fosfonato de vinilo o fosfonato de malonilo, opcionalmente en donde el análogo de fosfato es un análogo de 4'-fosfato que comprende 4'-oximetilfosfonato.

13. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos un nucleótido del oligonucleótido se conjuga con uno o más ligandos de direccionamiento; opcionalmente en donde cada ligando de direccionamiento comprende un carbohidrato, aminoazúcar, colesterol, polipéptido o lípido.

14. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 4, 5 y 7-13, en donde el tallo-bucle comprende uno o más ligandos de direccionamiento conjugados con uno o más nucleótidos del tallo-bucle; opcionalmente en donde uno o más ligandos de direccionamiento están conjugados con uno o más nucleótidos del bucle, en donde el bucle comprende 4 nucleótidos numerados del 1 al 4 de 5' a 3', en donde los nucleótidos en las posiciones 2, 3 y 4 comprenden cada uno, uno o más ligandos de direccionamiento, y en donde los ligandos de direccionamiento son los mismos o diferentes.

15. El oligonucleótido de ARNi de la reivindicación 14, en donde cada ligando de direccionamiento comprende un resto de N-acetilgalactosamina (GalNAc); opcionalmente en donde 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; opcionalmente en donde hasta 4 nucleótidos de L del tallo-bucle se conjugan cada uno con un resto de GalNAc monovalente.

16. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 6-13, en donde uno o más ligandos de direccionamiento son un resto lipídico; opcionalmente en donde el resto lipídico está conjugado con el nucleótido de extremo 5' de la cadena de sentido; opcionalmente en donde el resto lipídico es una cadena hidrocarbonada; opcionalmente en donde la cadena hidrocarbonada es una cadena hidrocarbonada C₈-C₃₀; opcionalmente, en donde la cadena hidrocarbonada es una cadena hidrocarbonada C₁₆; opcionalmente en donde la cadena hidrocarbonada C₁₆ está representada por:



17. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de la reivindicación 16, en donde el resto lipídico está conjugado con el carbono 2' del anillo de ribosa del nucleótido de extremo 5'.

18. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde 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, y en donde las posiciones de nucleótidos están numeradas de 5' a 3', y/o en donde 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, y en donde las posiciones de nucleótidos están numeradas de 5' a 3'.

19. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde la cadena de sentido comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 780, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803 y 1681, y /o en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 815, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, y 838.

20. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde la cadena de sentido y las cadenas antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

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

21. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde la cadena de sentido comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 850, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873 y 1682 y/o en donde la cadena antisentido comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 885, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907 y 908.

22. El oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde la cadena de sentido y las cadenas antisentido comprenden secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en:

- a) SEQ ID NO: 850 y 885, respectivamente;
- b) SEQ ID NO: 839 y 874, respectivamente;
- c) SEQ ID NO: 840 y 875, respectivamente;
- d) SEQ ID NO: 841 y 876, respectivamente;
- e) SEQ ID NO: 842 y 877, respectivamente;
- f) SEQ ID NO: 843 y 878, respectivamente;

g) SEQ ID NO: 844 y 879, respectivamente;
h) SEQ ID NO: 845 y 880, respectivamente;
i) SEQ ID NO: 846 y 881, respectivamente;
j) SEQ ID NO: 847 y 882, respectivamente;
k) SEQ ID NO: 848 y 883, respectivamente;
l) SEQ ID NO: 849 y 884, 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.

23. Una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, y un portador, agente de administración o excipiente farmacéuticamente aceptable.

24. Un kit que comprende el oligonucleótido de ARNi de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, un portador farmacéuticamente aceptable opcional y un prospecto que contiene instrucciones para la administración a un sujeto que tiene una enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT* ; opcionalmente en donde la enfermedad, trastorno o condición asociada con la expresión génica de *MAPT* es la enfermedad de Alzheimer (EA), demencia frontotemporal, parálisis supranuclear progresiva (PSP), enfermedades asociadas a la proteína Tau, tauopatía primaria relacionada con la edad, encefalopatía traumática crónica, degeneración corticobasal, enfermedad lítico-bodig, ganglioglioma, meningioangiomatosis, enfermedad de Parkinson (EP), parkinsonismo postencefalítico o esclerosante subaguda panencefalitis.