

REIVINDICACIONES

1. Un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la MAPT, en donde el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena sentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de la SEC ID N.º: 1 y la cadena antisentido comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de la SEC ID N.º: 2, en donde la cadena sentido y la cadena antisentido pueden ser parcial, casi o totalmente complementarias entre sí.

2. El agente de ARNbc según la reivindicación 1, en donde el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena sentido comprende al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de los nucleótidos 165-195, 166-196, 167-197, 165-197, 257-287, 1495-1525, 1525-1555, 1528-1558, 1529-1559, 1525-1559, 1532-1562, 2234-2264, 2235-2265, 2236-2266, 2237-2267, 2238-2268, 2235-2268, 2326-2356, 2327-2357, 2328-2358, 2329-2359, 2330-2360, 2331-2361, 2333-2363, 2334-2364, 2336-2366, 2342-2372, 2326-2372, 2359-2389, 2364-2394, 2359-2394, 2412-2442, 2414-2444, 2412-2444, 2426-2456, 2688-2718, 2775-2805, 2805-2835, 2811-2841, 2835-2865, 2836-2866, 2837-2867, 2838-2868, 2839-2869, 2840-2870, 2841-2871, 2842-2872, 2843-2873, 2845-2875, 2835-2875, 2868-2898 de SEC ID N.º: 1, y la cadena antisentido comprende al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos correspondiente de SEC ID N.º: 2, en donde la cadena sentido y la cadena antisentido pueden ser parcial, casi o totalmente complementarias entre sí.

3. El agente de ARNbc según la reivindicación 2, en donde la cadena sentido comprende al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias de nucleótidos de los nucleótidos 170-190, 171-191, 172-192, 170-192, 262-282, 1497-1517, 1500-1520, 1530-1550, 1533-1553, 1534-1554, 1530-1554, 1537-1557, 2239-2259, 2240-2260, 2241-2261, 2242-2262, 2243-2263, 2239-2263, 2331-2351, 2332-2352, 2333-2353, 2334-2354, 2335-2355, 2336-2356, 2338-2358, 2339-2359, 2341-2361, 2347-2367, 2331-2367, 2364-2384, 2369-2389, 2364-2389, 2417-2437, 2419-2439, 2417-2439, 2431-2451, 2693-2713, 2780-2800, 2810-2830, 2816-2836, 2840-

2860, 2841-2861, 2842-2862, 2843-2863, 2844-2864, 2845-2865, 2846-2866, 2847-2867, 2848-2868, 2850-2870, 2840-2870, 2873-2893 de SEC ID N.º: 1, y la cadena antisentido comprende al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos correspondiente de SEC ID N.º: 2.

4. El agente de ARNbc según la reivindicación 1, en donde dicha cadena antisentido comprende una región de complementariedad con un transcrito de ARN de la MAPT que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 1, 2 o 3 nucleótidos de cualquiera de las secuencias antisentido enumeradas en cualquiera de las Tablas 1 a 3.

5. El agente de ARNbc según la reivindicación 1, en donde dicha cadena antisentido comprende una región de complementariedad con un transcrito de ARN de la MAPT que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de cualquiera de las secuencias antisentido enumeradas en cualquiera de las Tablas 1 a 3.

6. Se proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la MAPT, en donde el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, las posiciones de nucleótidos 2 a 18 en la cadena antisentido comprenden una región de complementariedad con un transcrito de ARN de la MAPT, en donde la región de complementariedad incluye al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos que difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de una de las secuencias antisentido enumeradas en una de las Tablas 1 a 3, y que opcionalmente comprende un ligando diana.

7. El agente de ARNbc según la reivindicación 6, en donde la región de complementariedad con el transcrito de ARN de la MAPT comprende al menos 15, 16, 17, 18 o 19 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 3 nucleótidos de una de las secuencias antisentido enumeradas en una de las Tablas 1 a 3.

8. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la cadena antisentido del ARNbc es casi o totalmente complementaria con cualquier región diana de SEC ID N.º: 1 y, preferentemente, el agente de ARNbc comprende una secuencia de cadena antisentido establecida en cualquiera de las Tablas 1 a 3.

9. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la secuencia de la cadena sentido es al menos casi complementaria o totalmente complementaria con la secuencia de la cadena antisentido en el agente de ARNbc, preferentemente, en donde el

agente de ARNbc comprende una secuencia de la cadena sentido establecida en cualquiera de las Tablas 1 a 3.

10. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el agente de ARNbc comprende las secuencias establecidas como una secuencia de cadena doble en cualquiera de las Tablas 1 a 3.

11. El ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el agente de ARNbc comprende al menos un nucleótido modificado.

12. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde todos o casi todos los nucleótidos de la cadena sentido y/o la cadena antisentido son nucleótidos modificados.

13. Se proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la MAPT, en donde el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena sentido es complementaria a la cadena antisentido, en donde la cadena antisentido comprende una región complementaria con parte de un transcrito de ARN de la MAPT, en donde cada cadena tiene una longitud de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 nucleótidos, en donde la cadena sentido comprende una secuencia que puede estar representada por la fórmula (I):

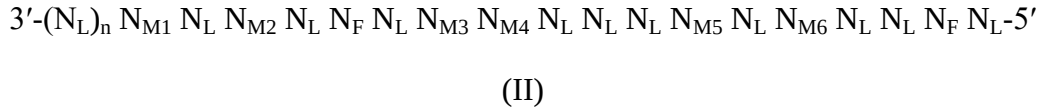


en donde:

cada N'_F representa un nucleótido modificado con 2'-fluoro; cada N'_{N1} y N'_{N2} representan independientemente un nucleótido modificado o no modificado; cada N'_L representa independientemente un nucleótido modificado o no modificado, pero no un nucleótido modificado con 2'-fluoro, y m' y n' son cada uno independientemente un número entero de 0 a 7.

14. Se proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la MAPT, en donde el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena sentido es complementaria a la cadena antisentido, en donde la cadena antisentido comprende una región complementaria con parte de un transcrito de ARN de la MAPT, en donde cada cadena tiene una longitud de aproximadamente 18 a

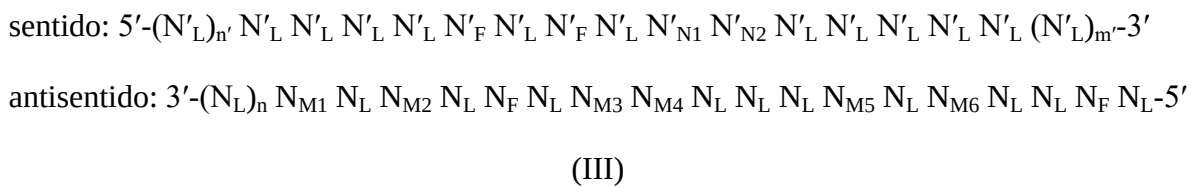
aproximadamente 30 nucleótidos, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia que puede estar representada por la fórmula (II):



en donde:

cada N_F representa un nucleótido modificado con 2'-fluoro; cada N_{M1} , N_{M2} , N_{M3} , N_{M4} , N_{M5} y N_{M6} representan independientemente un nucleótido modificado o no modificado; cada N_L representa independientemente un nucleótido modificado o no modificado, pero no un nucleótido modificado con 2'-fluoro, y n es un número entero de 0 a 7.

15. Se proporciona un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de la MAPT, en donde el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena sentido y la cadena antisentido forman una cadena doble de ARNbc, en donde dicha cadena sentido es complementaria a la cadena antisentido, en donde dicha cadena antisentido comprende una región de complementariedad con un transcrito de ARNm de la MAPT, en donde la región de complementariedad comprende al menos 15 nucleótidos contiguos, en donde el ARNbc comprende una cadena doble representada por la fórmula (III):



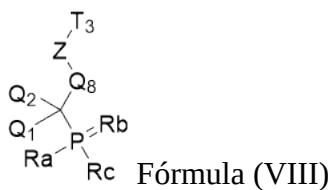
en donde:

cada cadena tiene entre aproximadamente 18 y aproximadamente 30 nucleótidos de longitud; cada N_F y N'_F representan de forma independiente un nucleótido modificado con 2'-fluoro; N_{M1} , N_{M2} , N_{M3} , N_{M4} , N_{M5} , N'_{N1} y N'_{N2} representan cada uno independientemente un nucleótido modificado o no modificado; N'_{N1} y N'_{N2} incluyen solo un nucleótido modificado con 2'-fluoro; N_{M1} , N_{M2} , N_{M3} , N_{M4} , N_{M5} y N_{M6} solo tienen tres nucleótidos modificados con 2'-fluoro; cada N_L y N'_L representan independientemente un nucleótido modificado o no modificado, pero no un nucleótido modificado con 2'-fluoro, y m' , n' y n son cada uno

independientemente un número entero de 0 a 7.

16. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, en donde uno o más nucleótidos modificados se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: un nucleótido con 2'-O-metilo, un nucleótido con 2'-fluoro, un nucleótido con 2'-desoxi, un mimético de nucleótido 2'3'-seco, un nucleótido bloqueado, un nucleótido de ácido nucleico desbloqueado (UNA), un nucleótido de ácido nucleico de glicol (GNA), un nucleótido 2'-F-arabino, un nucleótido 2'-metoxietilo, un nucleótido abásico, un ribitol, un nucleótido invertido, un nucleótido abásico invertido, un nucleótido isomanida, un nucleótido 2'-O-Me invertido, un nucleótido 2'-desoxi invertido, un nucleótido modificado con 2'-amino, un nucleótido modificado con 2'-alquilo, un nucleótido mofolino, un nucleótido 3'-O-Me, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, un nucleótido modificado con 5'-fosfonato, un nucleótido terminal unido a un derivado de colesterilo o a un grupo bisdecilamida de ácido dodecanoico, un nucleótido modificado con 2'-amino, un fosforamidato o un nucleótido que comprende una base no natural.

17. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende un nucleótido de E-vinilfosfonato en el extremo 5'-terminal de la cadena antisentido, o que comprende un nucleótido mimético de fosfato 5' representado por la fórmula (VIII) o sus estereoisómeros o racematos en el extremo 5'-terminal de la cadena antisentido.



en donde: Q₈ es O, S, SO, SO₂, PR¹⁶R¹⁷ o NR¹¹; R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente (=O), (=S), OH, SH, alquilo C₁-C₆, NR¹⁸R¹⁹; R_a y R_c se seleccionan cada uno independientemente de entre hidroxilo o hidroxilo protegido, sulfhidrilo o sulfhidrilo protegido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, amino protegido u opcionalmente sustituido, nucleósidos naturales o modificados; y R_b es O o S o NR¹², R¹² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, grupo protector de amino;

Q₁ y Q₂ son cada uno independientemente H, halógeno, -CN o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

los sustituyentes en el grupo amino sustituido se seleccionan de entre: alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, acetilo;

R¹¹, R¹⁸ y R¹⁹ son independientemente H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido, metanosulfonilo y grupo ácido sulfónico;

Z es un nucleósido que comprende un azúcar o una fracción sustituta de azúcar;

T₃ es un grupo de enlace internucleotídico que conecta el nucleótido del extremo 5'-terminal de la fórmula (VIII) o su estereoisómero al resto del extremo 5' de la cadena guía;

cada grupo sustituido comprende uno o más grupos sustituyentes seleccionados opcional e independientemente de entre: halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilsulfhidrilo C₁-C₆, CN.

18. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el agente de ARNbc comprende al menos un enlace internucleosídico fosforotioato.

19. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde la cadena sentido comprende al menos un enlace internucleosídico fosforotioato.

20. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde la cadena antisentido comprende al menos un enlace internucleosídico fosforotioato.

21. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde la cadena sentido comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces internucleosídicos fosforotioato.

22. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde la cadena antisentido comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces internucleosídicos fosforotioato.

23. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde la cadena sentido modificada es una secuencia de cadena sentido modificada establecida en una de las Tablas 2 a 3.

24. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde la cadena antisentido modificada es una secuencia de una cadena antisentido modificada establecida en una de las Tablas 2 y 3.

25. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde la cadena

sentido es complementaria o casi complementaria a la cadena antisentido, y la región de complementariedad tiene entre 16 y 23 nucleótidos de longitud.

26. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde la región de complementariedad tiene una longitud de 19 a 21 nucleótidos.

27. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde cada cadena tiene no más de 30 nucleótidos de longitud.

28. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde cada cadena tiene no más de 25 nucleótidos de longitud.

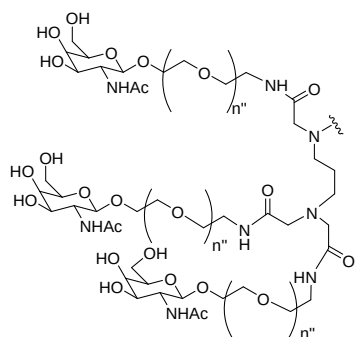
29. El agente de ARNbc de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde cada cadena tiene no más de 23 nucleótidos de longitud.

30. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en donde el agente de ARNbc comprende al menos un nucleótido modificado y comprende además uno o más grupos diana o grupos de enlace.

31. El agente de ARNbc de la reivindicación 30, en donde uno o más grupos diana o grupos de enlace están conjugados con la cadena sentido.

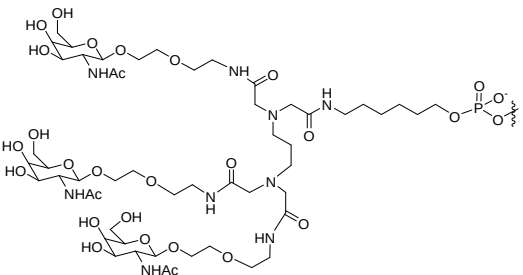
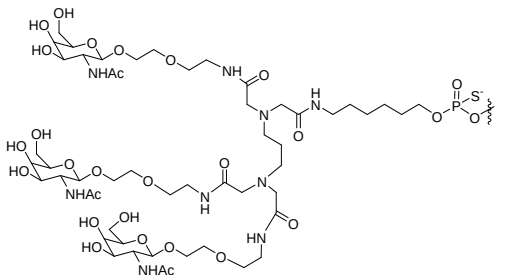
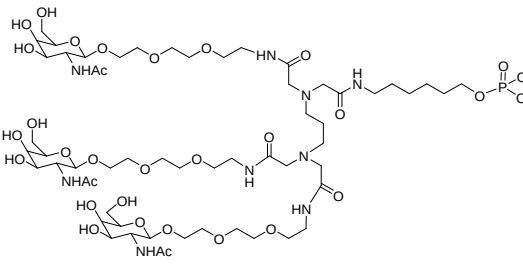
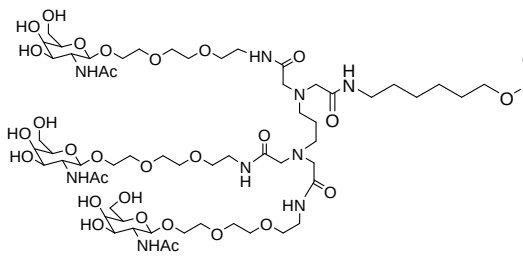
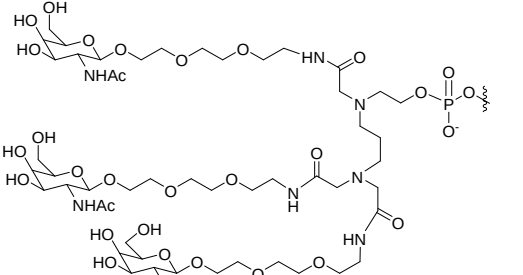
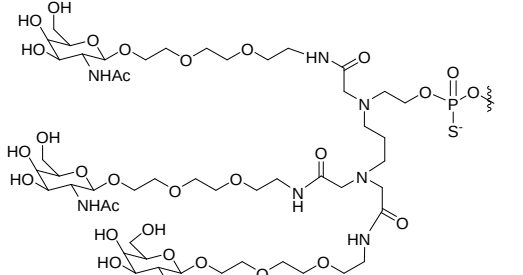
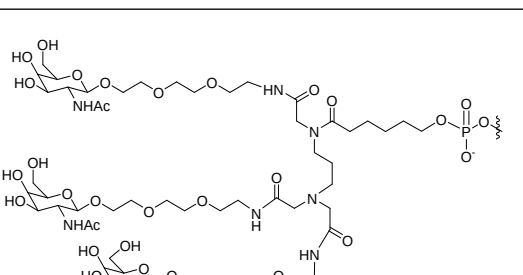
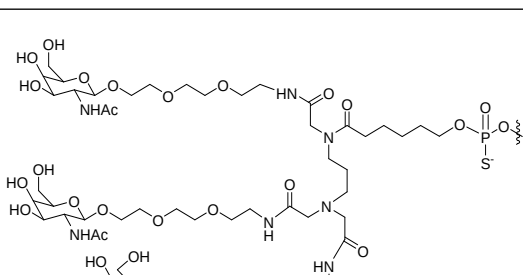
32. El agente de ARNbc según la reivindicación 30 o 31, en donde el grupo diana o grupo de enlace comprende N-acetil-galactosamina (GalNAc).

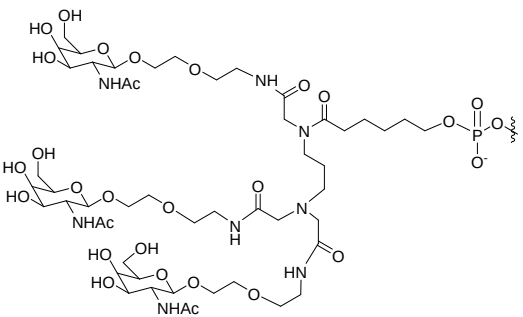
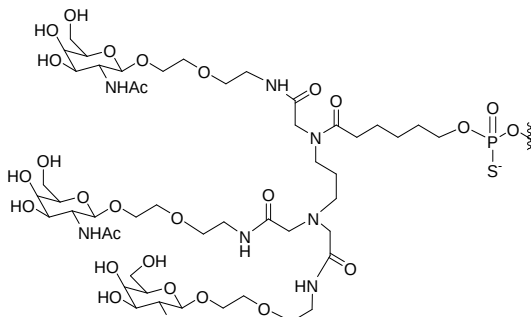
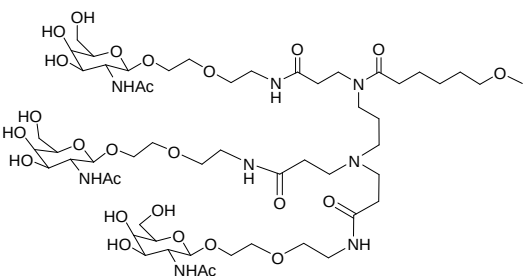
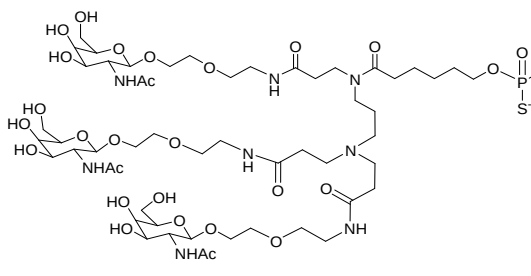
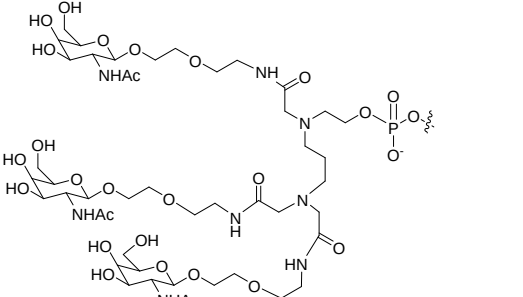
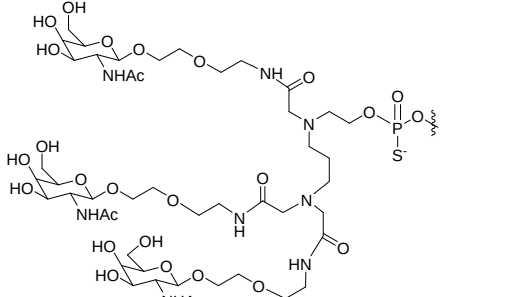
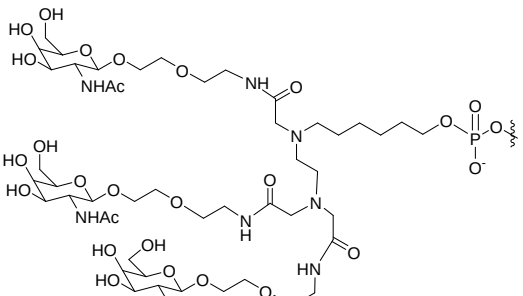
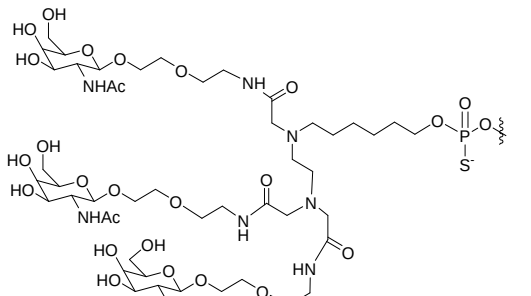
33. El agente de ARNbc según las reivindicaciones 30 a 32, en donde el grupo diana tiene la siguiente estructura:

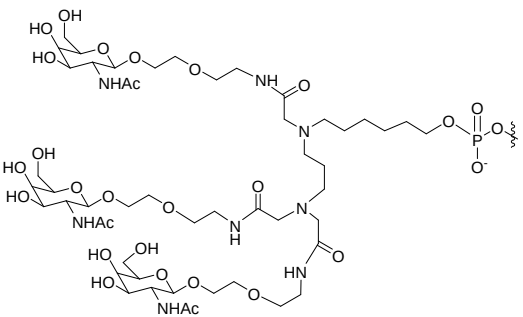
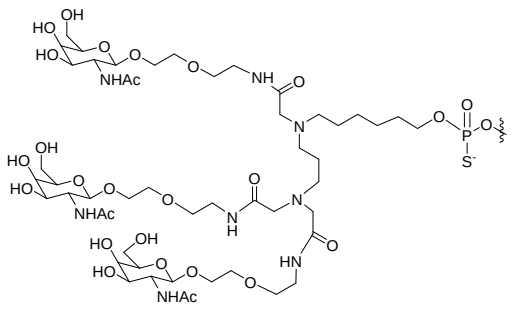
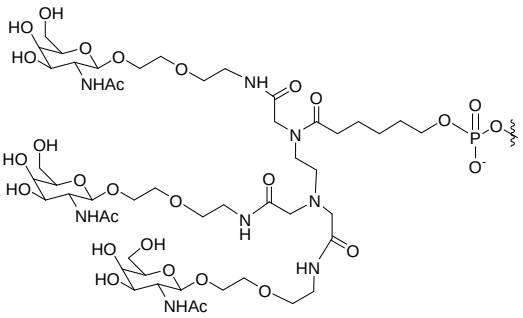
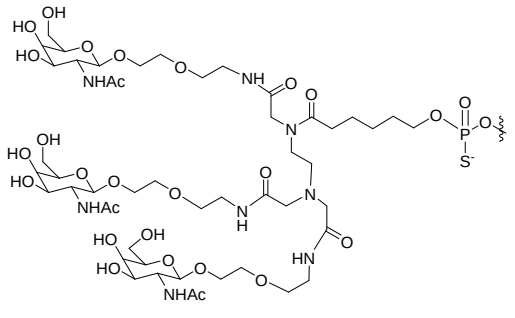
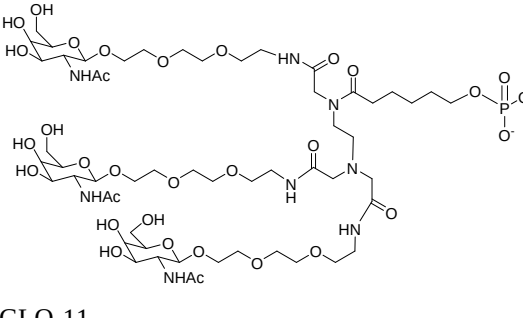
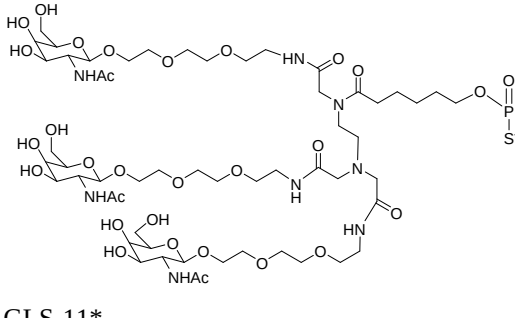
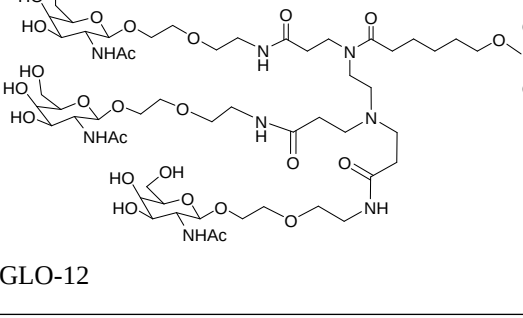
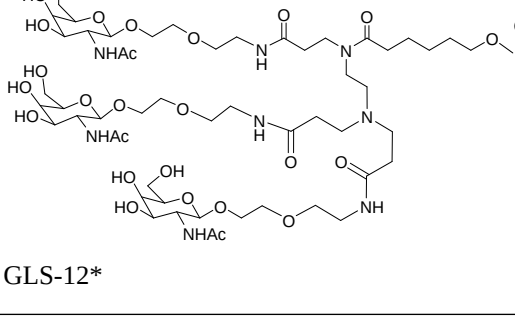


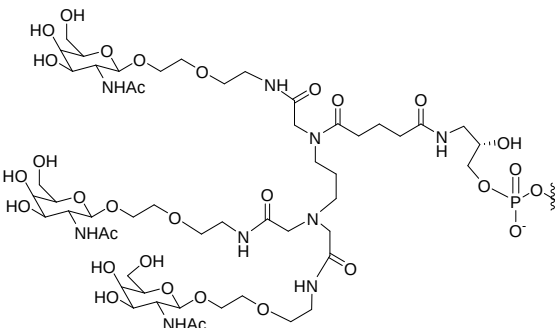
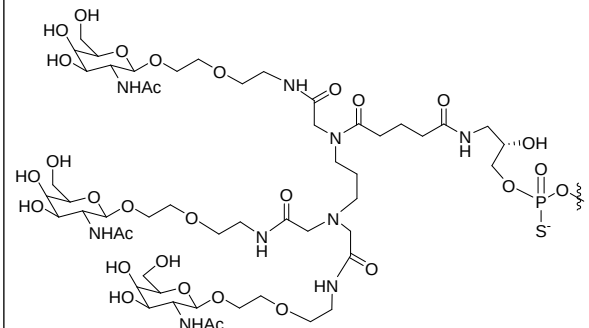
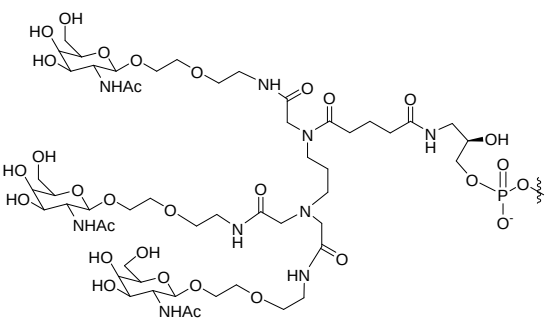
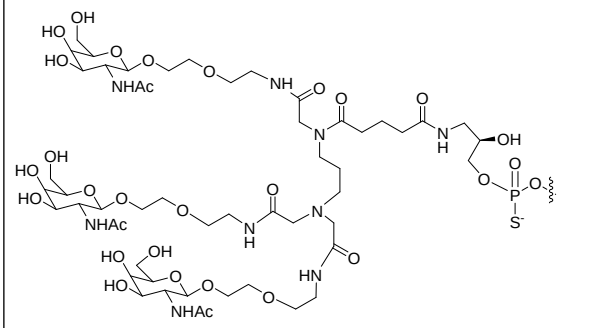
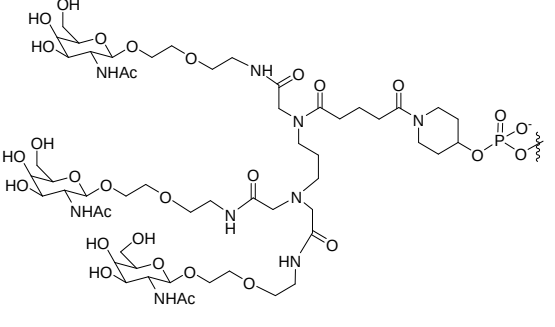
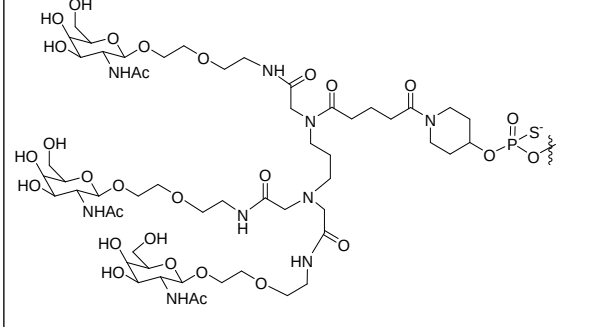
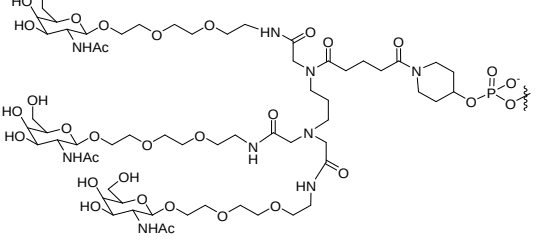
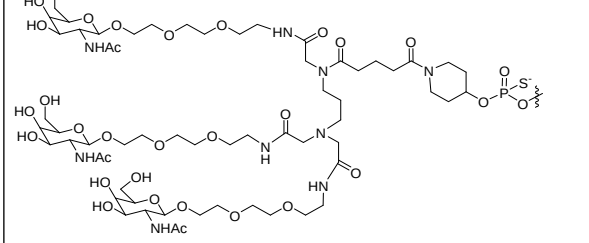
n'' se selecciona independientemente de entre 1 o 2.

34. El agente de ARNbc según las reivindicaciones 30 a 33, en donde el grupo diana tiene la siguiente estructura:

 GLO-1	 GLS-1*
 GLO-2	 GLS-2*
 GLO-3	 GLS-3*
 GLO-4	 GLS-4*

 GLO-5	 GLS-5*
 GLO-6	 GLS-6*
 GLO-7	 GLS-7*
 GLO-8	 GLS-8*

 GLO-9	 GLS-9*
 GLO-10	 GLS-10*
 GLO-11	 GLS-11*
 GLO-12	 GLS-12*

 GLO-13	 GLS-13*
 GLO-14	 GLS-14*
 GLO-15	 GLS-15*
 GLO-16	 GLS-16*

35. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en donde el agente

de ARNbc comprende un grupo diana que está conjugado con el extremo 5'-terminal de la cadena sentido.

36. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en donde el agente de ARNbc comprende un grupo diana que está conjugado con el extremo 3'-terminal de la cadena sentido.

37. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en donde la cadena antisentido comprende un residuo abásico invertido en el extremo 3'-terminal.

38. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en donde la cadena sentido comprende uno o dos residuos abásicos invertidos o residuos de imann en el extremo 3'-terminal y/o 5'-terminal.

39. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, en donde el agente de ARNbc tiene dos extremos romos.

40. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, en donde al menos una cadena comprende una protuberancia en el extremo 3'-terminal de al menos 1 nucleótido.

41. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, en donde al menos una cadena comprende una protuberancia en el extremo 3'-terminal de al menos 2 nucleótidos.

42. El agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, en donde el transcrito de ARN de la MAPT es la SEC ID N.º: 1.

43. Una composición que comprende un agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42.

44. La composición según la reivindicación 43, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45. La composición según la reivindicación 44, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

46. La composición según la reivindicación 45, en donde la composición está envasada en un kit, recipiente, paquete, dosificador, jeringa precargada o vial.

47. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 43 a 46, en donde la composición está formulada para la administración subcutánea, para la administración

intratecal o para la administración intravenosa (IV).

48. Una célula que comprende un agente de ARNbc según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42; opcionalmente, la célula es una célula de mamífero, opcionalmente una célula humana.

49. Un método para inhibir la expresión de un gen MAPT en una célula y el método comprende:

(i) preparar una célula que comprende una cantidad eficaz de un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42 o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 43 a 47.

50. El método según la reivindicación 49, que comprende además:

(ii) mantener la célula preparada según la reivindicación 49 (i) durante un tiempo suficiente para obtener la degradación del transcrito de ARNm de un gen MAPT, inhibiendo así la expresión del gen MAPT en la célula.

51. El método según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 50, en donde la célula está en un sujeto y el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea.

52. El método según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 50, en donde la célula está en un sujeto y el agente de ARNbc se administra al sujeto mediante administración IV o mediante administración intratecal.

53. El método según la reivindicación 51 o 52, que comprende además evaluar la inhibición del gen MAPT, tras la administración del agente de ARNbc al sujeto, en donde un medio para dicha evaluación comprende:

(i) determinar una o más características fisiológicas de una enfermedad o afección asociada a la MAPT en el sujeto y

(ii) comparar las características fisiológicas determinadas con una característica fisiológica de referencia previa al tratamiento de la enfermedad o afección asociada a la MAPT y/o con una característica fisiológica de control de la enfermedad o afección asociada a la MAPT, en donde la comparación indica una o más de entre la presencia o ausencia de inhibición de la expresión del gen de la MAPT en el sujeto.

54. El método según la reivindicación 53, en donde la característica fisiológica determinada

es una o más de las siguientes: el nivel de ARNm de la MAPT, el nivel de proteína MAPT en el sujeto, progresión variable del deterioro motor, cognitivo y conductual, o síntomas y características distintivas que incluyen pérdida de memoria, pérdida de función motora y/o aumento en el número y/o volumen de inclusiones neurofibrilares.

55. El método según la reivindicación 54, en donde se produce una reducción en uno o más de los niveles de ARNm de la MAPT del sujeto, el nivel de proteína MAPT en el sujeto y/o una disminución del ARNm del gen MAPT en uno o más de los siguientes: hipocampo, cuerpo estriado, corteza cerebral, cerebelo, tálamo, hipotálamo y médula espinal.

56. Un método para inhibir la expresión de un gen MAPT en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42 o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 43 a 47.

57. El método según la reivindicación 56, en donde el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea.

58. El método según la reivindicación 56, en donde el agente de ARNbc se administra al sujeto por administración IV o administración intratecal.

59. El método según cualquiera de las reivindicaciones 56 a 58, que comprende además evaluar la inhibición del gen MAPT, después de la administración del agente de ARNbc, en donde un medio para la evaluación comprende:

(i) determinar una o más características fisiológicas de una enfermedad o afección asociada a la MAPT en el sujeto y

(ii) comparar las características fisiológicas determinadas con una característica fisiológica de referencia previa al tratamiento de la enfermedad o afección asociada a la MAPT y/o con una característica fisiológica de control de la enfermedad o afección asociada a la MAPT,

en donde la comparación indica una o más de entre la presencia o ausencia de inhibición de la expresión del gen de la MAPT en el sujeto.

60. El método según la reivindicación 59, en donde la característica fisiológica determinada es una o más de las siguientes: el nivel de ARNm de la MAPT, el nivel de proteína MAPT en el sujeto, progresión variable del deterioro motor, cognitivo y conductual, o síntomas y

características distintivas que incluyen pérdida de memoria, pérdida de función motora y/o aumento en el número y/o volumen de inclusiones neurofibrilares.

61. El método según la reivindicación 60, en donde se produce una reducción en uno o más de los niveles de ARNm de la MAPT del sujeto, el nivel de proteína MAPT en el sujeto y/o una disminución del ARNm del gen MAPT en uno o más de los siguientes: hipocampo, cuerpo estriado, corteza cerebral, cerebelo, tálamo, hipotálamo y médula espinal.

62. Un método para tratar una enfermedad o afección asociada con la presencia de la proteína MAPT, el método comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 43 a 47, para inhibir la expresión del gen MAPT.

63. El método según la reivindicación 62, en donde la enfermedad o afección es una o más de las siguientes: tauopatía, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal (DFT), demencia frontotemporal variante conductual (DFTvc), DLFT con mutaciones en MAPT, DFT con enfermedad de la neurona motora, afasia progresiva primaria variante no fluente (nfvPPA), afasia progresiva primaria semántica (APP-S), afasia progresiva primaria logopénica (APP-L), demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (DPFT-17), enfermedad de Pick (EPI), enfermedad de los granos argirófilos (EGA), degeneración corticobasal (DCB), tauopatía multisistémica con demencia presenil (TDMS), tauopatía de la sustancia blanca con inclusiones gliales globulares (DLFT con IGG), demencia por ovillos neurofibrilares (ONF), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), síndrome corticobasal (SCB), parálisis supranuclear progresiva (PSP), enfermedad de Parkinson, parkinsonismo posencefálico, síndrome de Down (SD), enfermedad de Huntington, distrofia miotónica tipo 1 y enfermedad de Niemann-Pick.

64. El método según la reivindicación 63, que comprende además administrar un régimen terapéutico adicional al sujeto.

65. El método según la reivindicación 64, en donde el régimen terapéutico adicional comprende administrar al sujeto uno o más agentes polinucleotídicos antisentido de la MAPT de la invención, administrar al sujeto un agente terapéutico que no está basado en el ARNbc de la MAPT y una modificación de la conducta en el sujeto.

66. El método según la reivindicación 65, en donde el agente terapéutico que no está basado en el ARNbc de la MAPT es uno o más de entre: un inhibidor de monoamina, por ejemplo, tetrabenazina (Xenazine), deutetrabenazina (Austedo) y reserpina, un anticonvulsivante, por ejemplo, ácido valproico (Depakote, Depakene, Depacon) y clonazepam (Klonopin), un agente antipsicótico, por ejemplo, risperidona (Risperdal) y haloperidol (Haldol), y un antidepresivo, por ejemplo, paroxetina (Paxil).

67. El método según cualquiera de las reivindicaciones 62 a 66, en donde el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea.

68. El método según cualquiera de las reivindicaciones 62 a 66, en donde el agente de ARNbc se administra al sujeto mediante administración IV o administración intratecal.

69. El método según cualquiera de las reivindicaciones 62 a 68, que comprende además determinar una eficacia del agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) administrado en el sujeto.

70. El método según la reivindicación 69, en donde un medio para determinar la eficacia del tratamiento en el sujeto comprende:

(i) determinar una o más características fisiológicas de la enfermedad o afección asociada a la MAPT en el sujeto y

(ii) comparar las características fisiológicas determinadas con una característica fisiológica de referencia previa al tratamiento de la enfermedad o afección asociada a la MAPT

en donde la comparación indica una o más de las siguientes: presencia, ausencia y nivel de eficacia de la administración del agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) al sujeto.

71. El método según la reivindicación 70, en donde la característica fisiológica determinada es: el nivel de ARNm de la MAPT, el nivel de proteína MAPT en el sujeto o progresión variable del deterioro motor, cognitivo y conductual, o síntomas y características distintivas que incluyen pérdida de memoria, pérdida de función motora y/o aumento en el número y/o volumen de inclusiones neurofibrilares.

72. El método según la reivindicación 70, en donde se produce una reducción en uno o más de los niveles de ARNm de la MAPT, el nivel de proteína MAPT en el sujeto y/o una disminución del ARNm del gen MAPT en uno o más de los siguientes: hipocampo, cuerpo

estriado, corteza cerebral, cerebelo, tálamo, hipotálamo y médula espinal.

73. Un método para disminuir un nivel de proteína MAPT en un sujeto en comparación con un nivel de referencia previo al tratamiento de la proteína MAPT en el sujeto, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) según las reivindicaciones 1 a 42, o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 43 a 47, para disminuir el nivel de expresión del gen MAPT.

74. El método según la reivindicación 73, en donde el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea, se administra al sujeto por vía intratecal o se administra al sujeto por vía IV.

75. Un método para alterar una característica fisiológica de una enfermedad o afección asociada a la MAPT en un sujeto en comparación con una característica fisiológica de la enfermedad o afección asociada a la MAPT en el sujeto de referencia previa al tratamiento, y el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42 o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 43 a 47 para modular la característica fisiológica de la enfermedad o afección asociada a la MAPT en el sujeto.

76. El método según la reivindicación 75, en donde el agente de ARNbc se administra al sujeto por vía subcutánea, se administra al sujeto por vía intratecal o se administra al sujeto por vía IV.

77. El método según cualquiera de las reivindicaciones 75 a 76, en donde la característica fisiológica es una o más de las siguientes: el nivel de ARNm de la MAPT, el nivel de proteína MAPT en el sujeto, progresión variable del deterioro motor, cognitivo y conductual, o síntomas y características distintivas que incluyen pérdida de memoria, pérdida de función motora y/o aumento en el número y/o volumen de inclusiones neurofibrilares.