

## **REIVINDICACIONES**

1. Un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de 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 de 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 una 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 la 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 la SEC ID N.º: 2, en donde la cadena sentido y la cadena antisentido pueden ser parcial, casi o totalmente complementarias entre sí;

5 preferentemente, 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 una 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, 10 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, 15 2846-2866, 2847-2867, 2848-2868, 2850-2870, 2840-2870, 2873-2893 de la 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 la SEC ID N.º: 2;

opcionalmente, dicha cadena antisentido comprende una región de 20 complementariedad con un transcrito de ARN de MAPT que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos que difieren en no más de 1, 2 o 3 nucleótidos de una cualquiera de las secuencias antisentido enumeradas en una cualquiera de las Tablas 1-3; o

dicha cadena antisentido comprende una región de complementariedad con un 25 transcrito de ARN de MAPT que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos

de una cualquiera de las secuencias antisentido enumeradas en una cualquiera de las Tablas 1-3.

3. Un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la  
5 expresión de MAPT, en donde el agente de ARNbc comprende una cadena  
sentido y una cadena antisentido, comprendiendo las posiciones de nucleótidos  
2 a 18 en la cadena antisentido una región de complementariedad con un  
transcrito de ARN de MAPT, en donde la región de complementariedad  
comprende al menos 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos contiguos que  
10 difieren en 0, 1, 2 o 3 nucleótidos de una de las secuencias antisentido  
enumeradas en una de las Tablas 1-3, y opcionalmente que comprende un  
ligando diana;  
preferentemente, la región de complementariedad con un transcrito de ARN de  
MAPT comprende al menos 15, 16, 17, 18 o 19 nucleótidos contiguos que  
15 difieren en no más de 3 nucleótidos de una de las secuencias antisentido  
enumeradas en una de las Tablas 1-3.

4. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en  
donde la cadena antisentido de ARNbc es casi o totalmente complementaria con  
20 una cualquiera de una región diana de la SEC ID N.º: 1 y, preferentemente, el  
agente de ARNbc comprende una secuencia de cadena antisentido establecida  
en una cualquiera de las Tablas 1-3;  
preferentemente, la secuencia de cadena sentido es al menos casi  
complementaria o totalmente complementaria con la secuencia de cadena  
25 antisentido en el agente de ARNbc, preferentemente, en donde el agente de

ARNbc comprende una secuencia de cadena sentido establecida en una cualquiera de las Tablas 1-3;  
preferentemente, el agente de ARNbc comprende las secuencias establecidas como una secuencia de cadena doble en cualquiera de las Tablas 1-3.

5

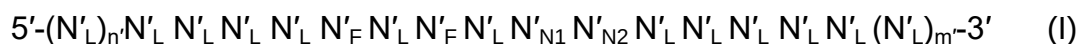
5. El ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el agente de ARNbc comprende al menos un nucleótido modificado;  
preferentemente, todos o casi todos los nucleótidos de la cadena sentido y/o la cadena antisentido son nucleótidos modificados.

10

6. Un agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) para inhibir la expresión de MAPT, en donde el agente de ARNbc incluye una cadena sentido y una cadena antisentido, en donde la cadena sentido es complementaria con 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

15

cadena tiene de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena sentido comprende una secuencia que puede estar representada por la fórmula (I):



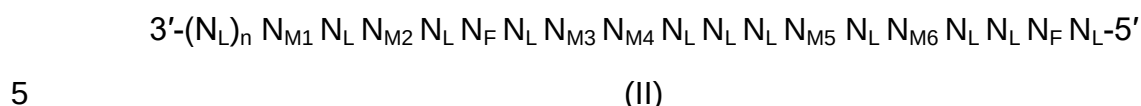
20

en donde:

cada  $N'_F$  representa un nucleótido modificado con 2'-fluoro; cada  $N'_{N1}$  y  $N'_{N2}$  representa 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; o

25

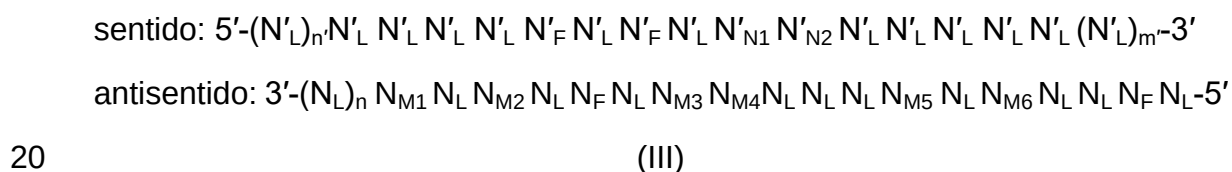
en donde cada cadena tiene de aproximadamente 18 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud, en donde la cadena antisentido comprende una secuencia que puede estar representada por la fórmula (II):



en donde:

cada  $N_F$  representa un nucleótido modificado con 2'-fluoro; cada  $N_{M1}$ ,  $N_{M2}$ ,  $N_{M3}$ ,  $N_{M4}$ ,  $N_{M5}$  y  $N_{M6}$  representa 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; o

en donde la cadena sentido y la cadena antisentido forman una cadena doble de ARNbc, en donde dicha cadena sentido es complementaria con la cadena antisentido, en donde dicha cadena antisentido comprende una región de complementariedad con un transcrito de ARN de 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 de aproximadamente 18 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud;

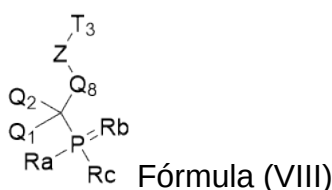
cada  $N_F$  y  $N'_F$  representa independientemente un nucleótido modificado con 2'-fluoro;  $N_{M1}$ ,  $N_{M2}$ ,  $N_{M3}$ ,  $N_{M4}$ ,  $N_{M5}$ ,  $N'_{N1}$  y  $N'_{N2}$  representan cada uno

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  $N_{M6}$  tienen solo tres nucleótidos modificados con 2'-fluoro; cada  $N_L$  y  $N'_L$  representa independientemente un nucleótido modificado o no modificado, pero  
 5 no un nucleótido modificado con 2'-fluoro, y  $m'$ ,  $n'$  y  $n$  son cada uno independientemente un número entero de 0 a 7.

7. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 5-6, en donde los uno o más nucleótidos modificados se seleccionan  
 10 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  
 15 ribitol, un nucleótido invertido, un nucleótido abásico invertido, un nucleótido isomanida, un nucleótido 2'-OMe invertido, un nucleótido 2'-desoxi invertido, un nucleótido modificado con 2'-amino, un nucleótido modificado con 2'-alquilo, un nucleótido morfolino, un nucleótido 3'-OMe, un nucleótido que comprende un grupo 5'-fosforotioato, un nucleótido modificado con 5'-fosfonato, un nucleótido  
 20 terminal unido a un derivado de colesterilo o a un grupo bisdecilamida del ácido dodecanoico, un nucleótido modificado con 2'-amino, un fosforamidato o un nucleótido que comprende una base no natural.

8. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que  
 25 comprende un nucleótido de E-vinilfosfonato en el extremo 5' de la cadena

antisentido, o comprende un nucleótido mimético de 5'-fosfato representado por la fórmula (VIII) o sus estereoisómeros o racematos en el extremo 5' de la cadena antisentido



- 5 en donde:  $Q_8$  es O, S, SO,  $SO_2$ ,  $PR^{16}R^{17}$  o  $NR^{11}$ ;  $R^{16}$  y  $R^{17}$  son independientemente (=O), (=S), OH, SH, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $NR^{18}R^{19}$ ; Ra y Rc se seleccionan cada uno independientemente de hidroxilo o hidroxilo protegido, sulfhidrilo o sulfhidrilo protegido, alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, alcoxi  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, amino protegido u opcionalmente sustituido,
- 10 nucleósidos naturales o modificados; y  $R_b$  es O o S o  $NR^{12}$ ,  $R^{12}$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , grupo protector de amino;
- $Q_1$  y  $Q_2$  son cada uno independientemente H, halógeno, -CN, alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido;
- los sustituyentes en el grupo amino sustituido se seleccionan de: alquilo  $C_1-C_6$
- 15 opcionalmente sustituido, alquenilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, acetilo;
- $R^{11}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  son independientemente H, alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, alcoxi  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, metanosulfonilo y grupo ácido sulfónico;
- Z es un nucleósido que contiene un azúcar o una fracción sustituta de azúcar;
- 20  $T_3$  es un grupo de enlace internucleotídico que conecta el nucleótido 5'-terminal de 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: halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfhidrido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN;

opcionalmente, el agente de ARNbc comprende al menos un enlace internucleosídico fosforotioato; o

la cadena sentido comprende al menos un enlace internucleosídico fosforotioato;

5 o

la cadena antisentido comprende al menos un enlace internucleosídico fosforotioato; o

la cadena sentido comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces internucleosídicos fosforotioato; o

10 la cadena antisentido comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces internucleosídicos fosforotioato;

opcionalmente, la cadena sentido modificada es una secuencia de cadena sentido modificada establecida en una de las Tablas 2-3; o

la cadena antisentido modificada es una secuencia de cadena antisentido modificada establecida en una de las Tablas 2-3;

15

opcionalmente, la cadena sentido es complementaria o casi complementaria con la cadena antisentido, y la región de complementariedad tiene de 16 y 23 nucleótidos de longitud;

preferentemente, la región de complementariedad tiene de 19 a 21 nucleótidos de longitud;

20

preferentemente, cada cadena tiene no más de 30 nucleótidos de longitud; o

cada cadena tiene no más de 25 nucleótidos de longitud; o

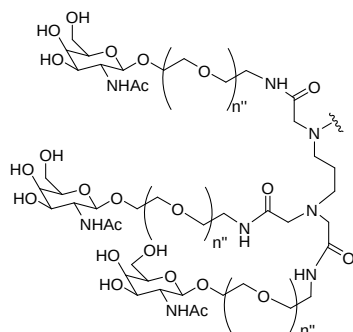
cada cadena tiene no más de 23 nucleótidos de longitud.

25 9. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en

donde el agente de ARNbc comprende al menos un nucleótido modificado y comprende además uno o más grupos diana o grupos de enlace; preferentemente, el uno o más grupos diana o grupos de enlace están conjugados con la cadena sentido;

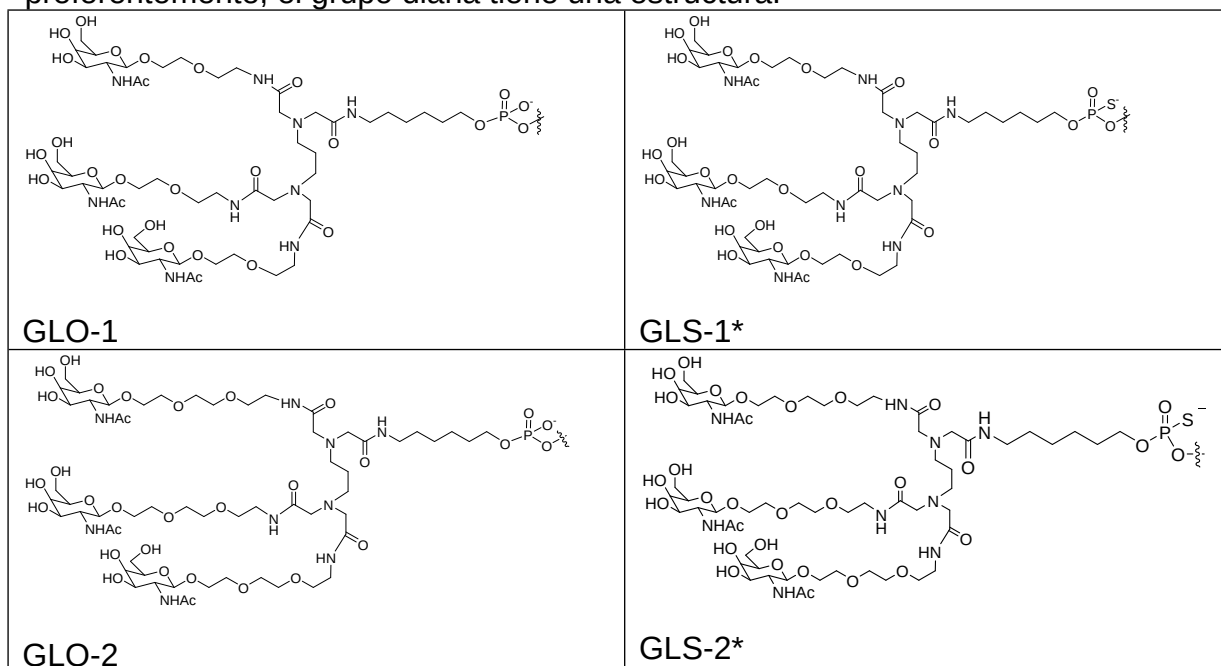
- 5 preferentemente, el grupo diana o grupo de enlace comprende N-acetil-galactosamina (GalNAc);

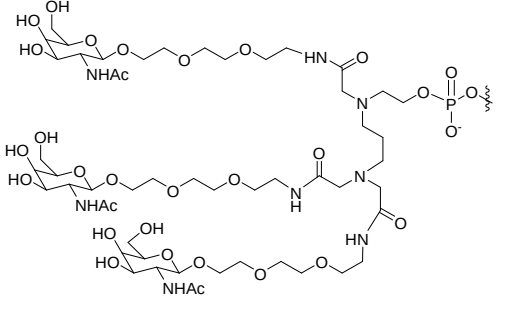
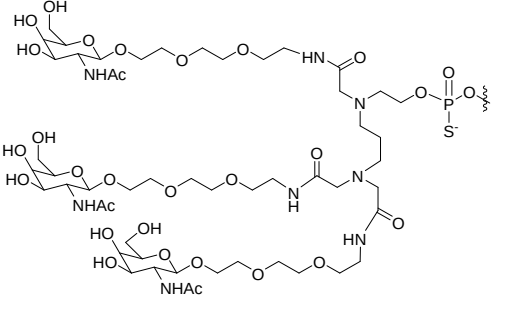
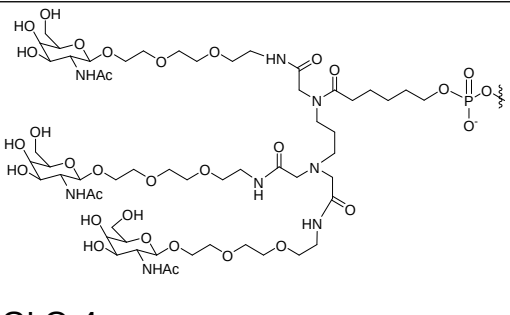
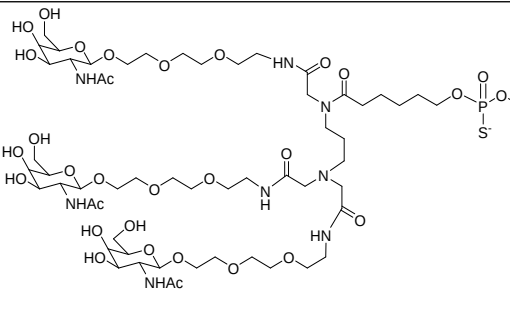
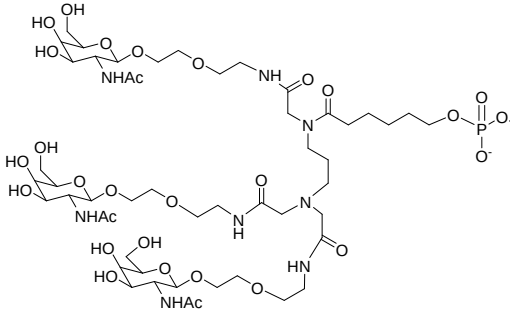
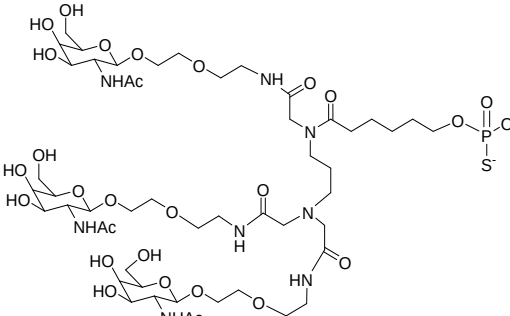
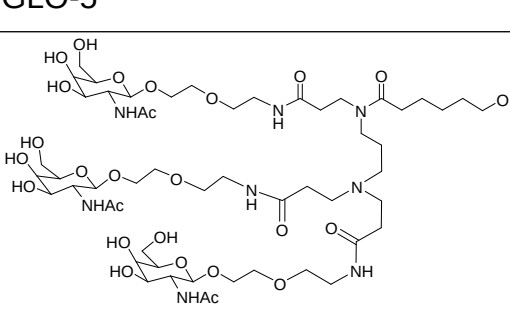
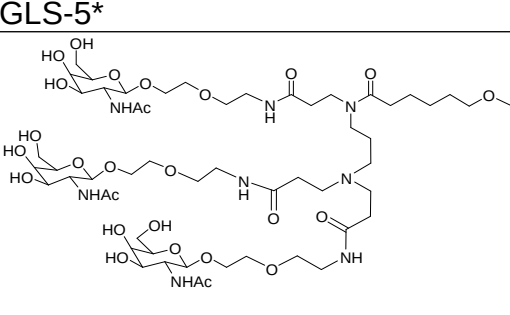
preferentemente, el grupo diana tiene una estructura:

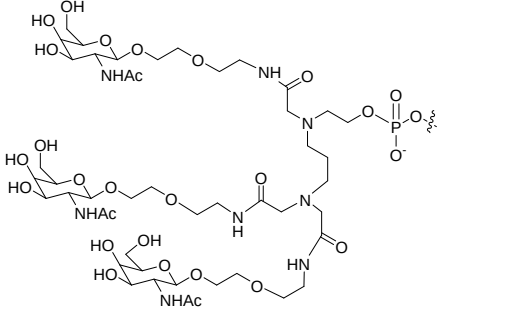
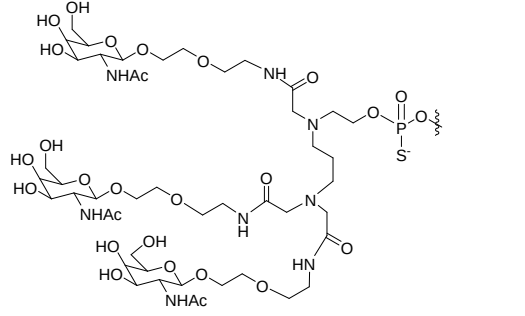
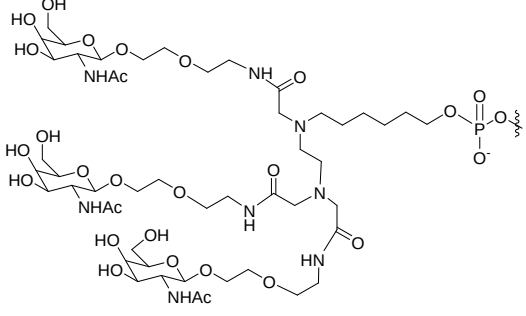
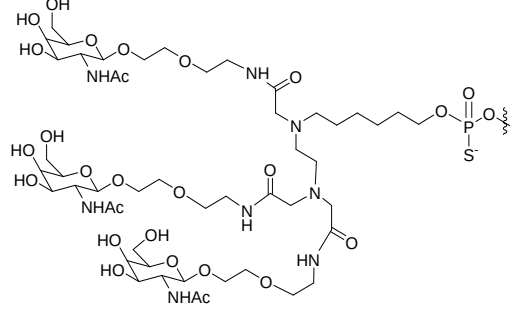
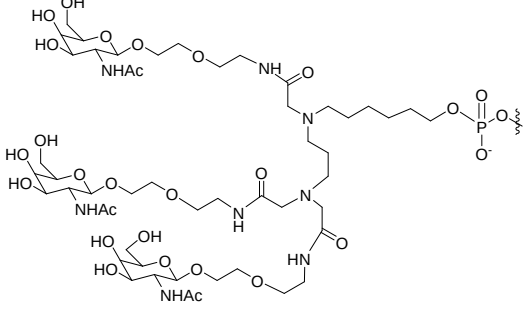
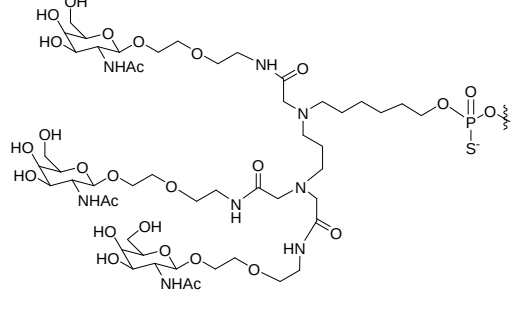
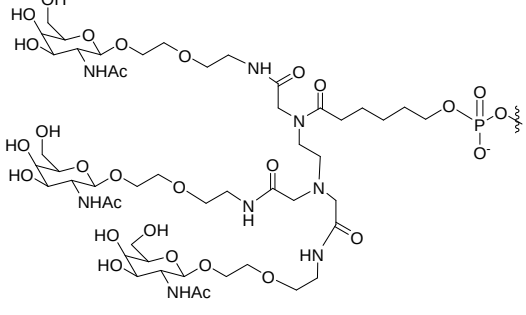
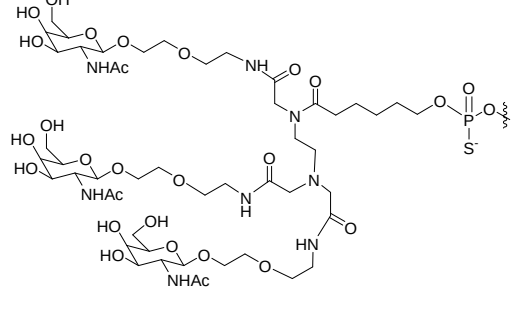


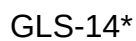
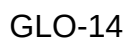
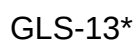
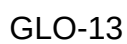
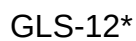
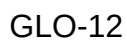
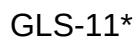
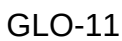
$n''$  se selecciona independientemente de 1 o 2;

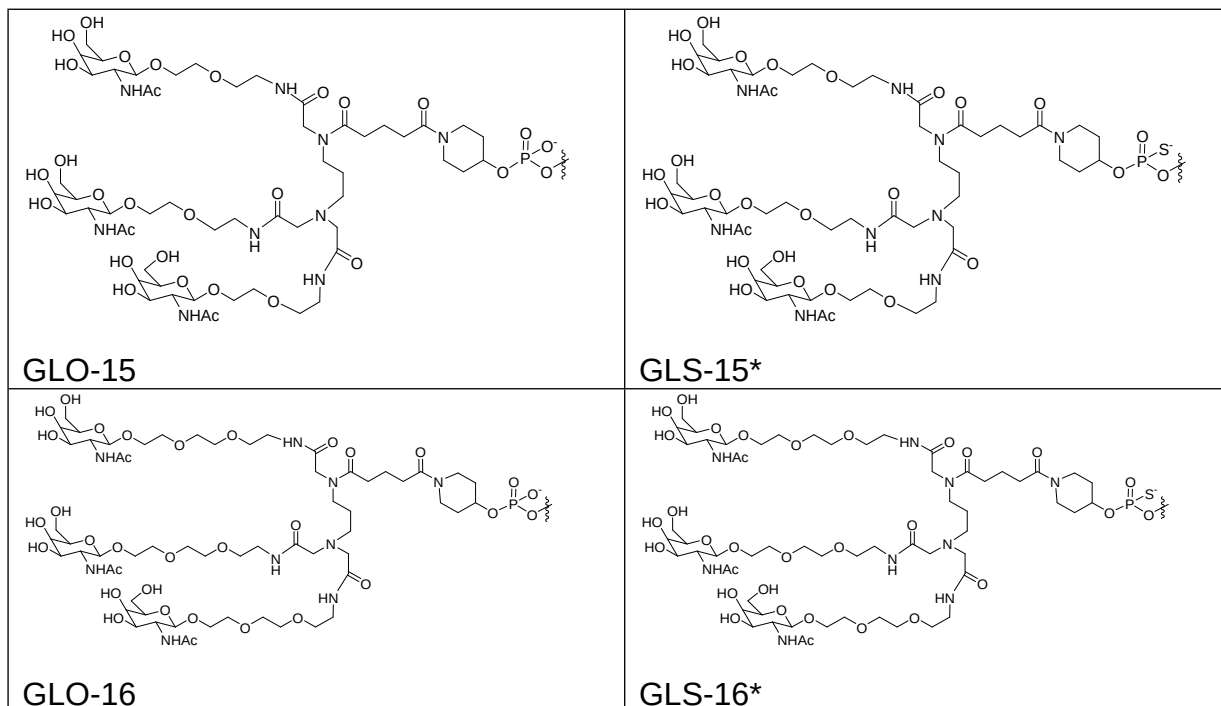
- 10 preferentemente, el grupo diana tiene una estructura:



|                                                                                                         |                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>GLO-3</b></p>   |  <p><b>GLS-3*</b></p>   |
|  <p><b>GLO-4</b></p>   |  <p><b>GLS-4*</b></p>   |
|  <p><b>GLO-5</b></p> |  <p><b>GLS-5*</b></p> |
|  <p><b>GLO-6</b></p> |  <p><b>GLS-6*</b></p> |

|                                                                                                          |                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>GLO-7</b></p>    |  <p><b>GLS-7*</b></p>    |
|  <p><b>GLO-8</b></p>   |  <p><b>GLS-8*</b></p>   |
|  <p><b>GLO-9</b></p>  |  <p><b>GLS-9*</b></p>  |
|  <p><b>GLO-10</b></p> |  <p><b>GLS-10*</b></p> |





;

opcionalmente, el agente de ARNbc comprende un grupo diana que está conjugado con el extremo 5'-terminal de la cadena sentido; o

el agente de ARNbc comprende un grupo diana que está conjugado con el extremo 3'-terminal de la cadena sentido; o

la cadena antisentido comprende un residuo abásico invertido en el extremo 3'-terminal; o

la cadena sentido comprende uno o dos residuos abásicos invertidos o residuos de imann en el extremo 3'-terminal y/o 5'-terminal;

preferentemente, el agente de ARNbc tiene dos extremos romos; o

al menos una cadena comprende una protuberancia 3' de al menos 1 nucleótido;

o

al menos una cadena comprende una protuberancia 3' de al menos 2 nucleótidos.

10. El agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el transcrito de ARN de la MAPT es la SEC ID N.º: 1.
- 5 11. Una composición que comprende un agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10;  
preferentemente, la composición comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable;  
preferentemente, la composición comprende además uno o más agentes  
10 terapéuticos adicionales;  
preferentemente, la composición está envasada en un kit, recipiente, paquete, dosificador, jeringa precargada o vial;  
preferentemente, la composición está formulada para administración subcutánea, está formulada para administración intratecal o está formulada para  
15 administración intravenosa (IV).
12. Una célula que comprende un agente de ARNbc de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, opcionalmente, la célula es una célula de mamífero, opcionalmente una célula humana.
- 20 13. El agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o la composición de la reivindicación 11 para su uso en la inhibición de la expresión de un gen MAPT en una célula.
- 25 14. El agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) de una cualquiera de

las reivindicaciones 1-10 o la composición de la reivindicación 11 para su uso en la inhibición de la expresión de un gen MAPT en un sujeto; preferentemente, el agente de ARNbc está formulado para administrarse al sujeto por vía subcutánea; o

- 5 el agente de ARNbc está formulado para administrarse al sujeto por administración IV o por administración intratecal.

15. El agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o la composición de la reivindicación 11 para su uso en  
10 el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la presencia de la proteína MAPT;  
preferentemente, la enfermedad o afección es una o más de: tauopatía, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal (DFT), demencia frontotemporal variante conductual (DFTvc), DLFT con mutaciones MAPT, FTD  
15 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),  
20 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 postencefalítico, síndrome de Down (SD),  
25 enfermedad de Huntington, distrofia miotónica tipo 1 y enfermedad de

Niemann-Pick;

preferentemente, el uso comprende además un régimen terapéutico adicional;  
preferentemente, el régimen terapéutico adicional comprende: uno o más  
polinucleótidos antisentido de MAPT de la invención, un agente terapéutico de

5 ARNbc no MAPT y una modificación de la conducta en el sujeto;

preferentemente, el agente terapéutico de ARNbc no MAPT es uno o más de: un  
inhibidor de monoamina, p. ej., tetrabenazina (Xenazina), deutetrabenazina  
(Austedo) y reserpina, un anticonvulsivante, p. ej., ácido valproico (Depakote,  
Depakene, Depacon) y clonazepam (Klonopin), un agente antipsicótico, p. ej.,  
10 risperidona (Risperdal) y haloperidol (Haldol) y un antidepresivo, p. ej.,  
paroxetina (Paxil);

opcionalmente, el agente de ARNbc está formulado para administrarse al sujeto  
por vía subcutánea; o

el agente de ARNbc está formulado para administrarse al sujeto por  
15 administración IV o por administración intratecal.

16. El agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) de una cualquiera de  
las reivindicaciones 1-10 o la composición de la reivindicación 11 para su uso en  
la disminución de un nivel de proteína MAPT en un sujeto en comparación con  
20 un nivel de referencia previo al tratamiento de la proteína MAPT en el sujeto,  
preferentemente, el agente de ARNbc está formulado para administrarse al  
sujeto por vía subcutánea, para administrarse al sujeto por vía intratecal o para  
administrarse al sujeto por administración IV.

25 17. El agente de ácido ribonucleico bicatenario (ARNbc) de una cualquiera de

- las reivindicaciones 1-10 o la composición de la reivindicación 11 para su uso en la alteración de una característica fisiológica de una enfermedad o afección asociada a la MAPT en un sujeto en comparación con una característica fisiológica de referencia previa al tratamiento de la enfermedad o afección
- 5 asociada a la MAPT en el sujeto;
- preferentemente, el agente de ARNbc está formulado para administrarse al sujeto por vía subcutánea, para administrarse al sujeto por vía intratecal o para administrarse al sujeto por administración IV;
- preferentemente, la característica fisiológica es una o más de: el nivel de ARNm
- 10 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.