

REINVINDICACIONES

1. Un método para tratar y manejar la enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) en un paciente que tiene IBD, caracterizado porque el método comprende (a) administrar al paciente un oligonucleótido antisentido para SMAD7 (AON para SMAD7) durante un primer periodo de tratamiento a una primera dosis; y (b) administrar al paciente el oligonucleótido antisentido para SMAD7 durante un segundo periodo de tratamiento a una segunda dosis.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque además comprende un periodo de observación después del primer periodo de tratamiento y antes del segundo periodo de tratamiento, en donde no se administra AON para SMAD7 al paciente durante el periodo de observación.

3. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 2, caracterizado porque la primera dosis del oligonucleótido antisentido para SMAD7 es alrededor de 40 mg/día o alrededor de 160 mg/día.

4. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque el primer periodo de tratamiento es alrededor de 4 semanas, alrededor de 8 semanas o alrededor de 12 semanas.

5. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque la segunda dosis del oligonucleótido antisentido para SMAD7 es alrededor de 40 mg/día o alrededor de 160 mg/día.

6. El método de conformidad con las

reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque la segunda dosis es una dosis inferior que la primera dosis.

7. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque el segundo periodo de tratamiento se encuentra entre alrededor de 1 semana y alrededor de 100 semanas, entre alrededor de 5 semanas y alrededor de 95 semanas, entre alrededor de 10 semanas y alrededor de 90 semanas, entre alrededor de 15 semanas y alrededor de 85 semanas, entre alrededor de 20 semanas y alrededor de 80 semanas, entre alrededor de 25 semanas y alrededor de 75 semanas, entre alrededor de 30 semanas y alrededor de 70 semanas, entre alrededor de 35 semanas y alrededor de 65 semanas, entre alrededor de 40 semanas y alrededor de 60 semanas, entre alrededor de 40 semanas y alrededor de 55 semanas, entre alrededor de 45 semanas y alrededor de 55 semanas o entre alrededor de 50 semanas y alrededor de 55 semanas.

8. El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el segundo periodo de tratamiento es alrededor de 24 semanas.

9. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque el segundo periodo de tratamiento es al menos alrededor de 1 semana, al menos alrededor de 2 semanas, al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 6 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 10 semanas, al menos alrededor de 3 meses, al menos alrededor de 6 meses, al menos alrededor de 9 meses, al menos alrededor de 12 meses, al

menos alrededor de 18 meses, al menos alrededor de 24 meses, al menos alrededor de 30 meses, al menos alrededor de 3 años, al menos alrededor de 4 años, al menos alrededor de 5 años, al menos alrededor de 6 años, al menos alrededor de 7 años, al menos alrededor de 8 años, al menos alrededor de 9 años o al menos alrededor de 10 años.

10. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque durante el primer periodo de tratamiento y/o durante el segundo periodo de tratamiento el oligonucleótido antisentido para SMAD7 se administra en un programa alternado de dosificación.

11. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 10, caracterizado porque durante el segundo periodo de tratamiento el oligonucleótido antisentido para SMAD7 se administra en un programa alternado de dosificación.

12. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el programa alternado de dosificación comprende a) administrar el oligonucleótido antisentido para SMAD7 en la segunda dosis durante alrededor de 1 semana, alrededor de 2 semanas, alrededor de 3 semanas, alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 9 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 11 semanas, alrededor de 12 semanas, alrededor de 13 semanas, alrededor de 14 semanas, alrededor de 15 semanas o alrededor de 16 semanas; b) administrar un placebo u oligonucleótido antisentido sin SMAD7 durante alrededor de 1 semana, alrededor de 2 semanas,

alrededor de 3 semanas, alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 9 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 11 semanas, alrededor de 12 semanas, alrededor de 13 semanas, alrededor de 14 semanas, alrededor de 15 semanas o alrededor de 16 semanas; y repetir a) y opcionalmente b) una o más veces.

13. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque a) y opcionalmente b) se repiten al menos 2 veces, al menos 4 veces, al menos 6 veces, al menos 8 veces, al menos 10 veces, al menos 12 veces, al menos 14 veces, al menos 16 veces, al menos 18 veces, al menos 20 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces, al menos 150 veces, al menos 200 veces o al menos 250 veces.

14. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 13, caracterizado porque el oligonucleótido antisentido para SMAD7 se administra una vez al día en la mañana, al menos 30 min antes del desayuno con agua.

15. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 14, caracterizado porque si el paciente recibió un tratamiento contra IBD antes del primer periodo de tratamiento, entonces reduce el tratamiento contra IBD al final del primer periodo de tratamiento.

16. El método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque el tratamiento contra IBD se selecciona del grupo que consiste de un corticosteroide,

un aminosalicilato, una budesónida, un inmunosupresor.

17. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 16, caracterizado porque además comprende analizar la respuesta clínica en el paciente en uno o más puntos de tiempo durante el primer periodo de tratamiento y/o el segundo periodo de tratamiento.

18. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 17, caracterizado porque si el paciente no muestra una respuesta clínica al final del primer periodo de tratamiento, entonces terminar el tratamiento o aumentar la primera dosis y repetir el primer periodo de tratamiento.

19. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque el tratamiento se termina si la primera dosis excede la dosis tolerada máxima.

20. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 19, caracterizado porque la respuesta clínica en el paciente se analiza utilizando la Puntuación Endoscópica Simple para la Enfermedad de Crohn (SES-CD), el Índice de Actividad de la Enfermedad Crohn (CAI), una prueba de resultado reportado del paciente de dos artículos (PRO-2), una biopsia de mucosa intestinal.

21. El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque el paciente muestra una respuesta clínica si la puntuación de CAI del paciente disminuye ≥ 100 puntos del valor de referencia durante el primer periodo de tratamiento.

22. El método de conformidad con las reivindicaciones 20 - 21, caracterizado porque el paciente

muestra una respuesta clínica si la puntuación de CDAI del paciente es <150 al final del primer periodo de tratamiento.

23. El método de conformidad con las reivindicaciones 20 - 22, caracterizado porque el paciente muestra una respuesta clínica si la puntuación de SES-CD del paciente al final del primer periodo de tratamiento es $<50\%$ en comparación con la puntuación de SES-CD al inicio del primer periodo de tratamiento.

24. El método de conformidad con las reivindicaciones 20 - 23, caracterizado porque el paciente muestra una respuesta clínica si la puntuación de SES-CD del paciente es ≤ 2 al final del primer periodo de tratamiento.

25. El método de conformidad con las reivindicaciones 20 - 24, caracterizado porque el paciente muestra una respuesta clínica si las ulceraciones de mucosa intestinal se encuentran ausentes en el paciente al final del primer periodo de tratamiento.

26. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 25, caracterizado porque el paciente no experimenta un evento fibrótico durante el primer periodo de tratamiento.

27. El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque el paciente no experimenta un evento fibrótico durante el primer periodo de tratamiento y el segundo periodo de tratamiento.

28. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 27, caracterizado porque además comprende analizar los niveles de oligonucleótido

antisentido para SMAD7 en una muestra del paciente.

29. El método de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque la muestra del paciente es una muestra de suero o una muestra de biopsia de mucosa intestinal.

30. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 29, caracterizado porque el paciente se diagnosticó con ileítis o ileocolitis.

31. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 30, caracterizado porque la IBD es Enfermedad de Crohn (CD) o colitis ulcerativa (UC).

32. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 31, caracterizado porque el paciente que tiene IBD tiene una puntuación de CDAI ≥ 220 y ≤ 450 y una puntuación de SES-CD ≥ 7 al inicio del primer periodo de tratamiento.

33. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 32, caracterizado porque el paciente que tiene IBD ha experimentado falla del tratamiento con o intolerancia a un aminosalicilato, una budesónida, un corticosteroide sistémico o un inmunosupresor.

34. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 33, caracterizado porque el paciente con enfermedad de IBD se restringe al íleon terminal y/o el colon medio transverso.

35. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 34, caracterizado porque el oligonucleótido antisentido para SMAD7 se administra

oralmente al paciente que tiene IBD.

36. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 35, caracterizado porque el oligonucleótido antisentido para SMAD7 se dirige a la región 108-128 de SMAD7 de humano (SEQ ID NO:1).

37. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 35, caracterizado porque el oligonucleótido antisentido para SMAD7 se dirige a los nucleótidos 403, 233, 294, 295, 296, 298, 299 o 533 de SMAD7 de humano (SEQ ID NO:1).

38. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 - 35, caracterizado porque el oligonucleótido antisentido para SMAD7 comprende una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO:2 (5'-GTCGCCCCTTCTCCCCGCAG-3').

39. El método de conformidad con la reivindicación 1 - 35, caracterizado porque el AON para SMAD7 es el COMPUESTO (I).

40. Un oligonucleótido antisentido para SMAD7 para su uso en un método como se define de conformidad con las reivindicaciones 1 -39 para tratar y manejar IBD.