

REIVINDICACIONES

1. Un método para reducir la expresión de un ARNm de DUX4-fl, un polipéptido de DUX4 o un polipéptido codificado por un gen objetivo posterior de DUX4 en una célula, que comprende poner en contacto a la célula con un agente, lo que da como resultado una reducción de la proteína p38 activa en la célula, mediante lo cual se reduce la expresión del polipéptido de DUX4 o el polipéptido codificado por el gen objetivo posterior de DUX4.
2. El método de la reivindicación 1, donde el agente inhibe la expresión o actividad, o reduce la cantidad, de la proteína p38, donde la actividad es opcionalmente actividad de cinasa.
3. El método de la reivindicación 1 o 2, donde la célula es una célula muscular, opcionalmente una célula muscular diferenciada de manera terminal.
4. El método de la reivindicación 1, donde la célula tiene un nivel de expresión mayor del ARNm de DUX4-fl, el polipéptido de DUX4 o el polipéptido codificado por el gen objetivo posterior, en comparación con el nivel de expresión del ARNm de DUX4-fl, el polipéptido de DUX4 o el polipéptido codificado por el gen objetivo posterior en una célula de control.
5. El método de la reivindicación 4, donde el nivel de expresión mayor del ARNm de DUX4-fl, el polipéptido de DUX4 o el polipéptido codificado por el gen objetivo posterior se debe a la reducción de la represión en un locus de D4Z4 de la célula.
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la célula está asociada con una distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD).
7. El método de la reivindicación 6, donde la célula comprende una delección de una o más repeticiones del macrosatélite D4Z4 en la región subtelomérica del cromosoma 4q35, opcionalmente donde la célula comprende ≤ 7 repeticiones del macrosatélite D4Z4 en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la célula comprende una o más mutaciones en un gen del dominio 1 portador de mantenimiento estructural de la bisagra flexible de cromosomas (SMCHD1).

9. El método de la reivindicación 8, donde la célula comprende al menos un alelo 4qA no eliminado.
10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el agente inhibe la expresión de la proteína p38.
11. El método de la reivindicación 10, donde el agente se une a un polinucleótido que codifica la proteína p38 o un polinucleótido antisentido de esta.
12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde el agente comprende o consiste en un ácido nucleico, opcionalmente un ADN, ARN, ARNg, ARNh_p, ARNi_p u oligonucleótido antisentido.
13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el agente inhibe la actividad de la proteína p38.
14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y 13, donde el agente se une a la proteína p38.
15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, 13 y 14, donde el agente comprende o consiste en: un polipéptido, opcionalmente una proteína, un péptido, un mimético de proteína, un peptidomimético o un anticuerpo o fragmento funcional de este.
16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, 13 y 14, donde el agente comprende una molécula pequeña, opcionalmente una molécula orgánica pequeña o una molécula inorgánica pequeña.
17. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde el gen objetivo posterior es RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, KHDC1L, ZSCAN4, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 o ZNF280A.
18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde la expresión o la actividad de la proteína p38 se reduce al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 %.

19. Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno asociado con una mayor expresión de un ARNm de DUX4-fl, una proteína DUX4 o un polipéptido codificado por un gen objetivo posterior de DUX4 en un sujeto que lo necesite, que comprende proporcionarle al
5 sujeto una composición farmacéutica que comprende un agente que da como resultado una reducción de la cantidad de proteína p38 activa en uno o más tejidos del sujeto, mediante lo cual se reduce la expresión del ARNm de DUX4-fl, la proteína DUX4 o el polipéptido que codifica el gen objetivo posterior en uno o más tejidos del sujeto.
- 10 20. El método de la reivindicación 19, donde la enfermedad o trastorno es una distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD), opcionalmente FSHD1 o FSHD2.
21. El método de la reivindicación 19 o 20, donde el sujeto comprende una represión reducida en un locus de D4Z4.
- 15 22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19-21, donde el sujeto comprende una delección de una o más repeticiones del macrosatélite D4Z4 en la región subtelomérica del cromosoma 4q35, opcionalmente donde la célula comprende ≤ 7 repeticiones del macrosatélite D4Z4 en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.
- 20 23. El método de la reivindicación 19 o 20, donde el sujeto comprende una o más mutaciones en un gen del dominio 1 portador de mantenimiento estructural de la bisagra flexible de cromosomas (SMCHD1).
- 25 24. El método de la reivindicación 23, donde el sujeto comprende al menos un alelo 4qA no eliminado.
25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19-24, donde el agente inhibe la expresión de la proteína p38.
- 30 26. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19-25, donde el agente se une a un polinucleótido que codifica la proteína p38 o un polinucleótido antisentido de esta.
27. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19-26, donde el agente comprende o consiste
35 en un ácido nucleico, opcionalmente un ADN, ARN, ARNg, ARNhp, ARNip u oligonucleótido

antisentido.

28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19-24, donde el agente inhibe la actividad de la proteína p38.

5

29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19-24 y 28, donde el agente se une a la proteína p38.

10

30. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19-24, 28 y 29, donde el agente comprende o consiste en: un polipéptido, opcionalmente una proteína, un péptido, un mimético de proteína, un peptidomimético o un anticuerpo o fragmento funcional de este.

15

31. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19-24, 28 y 29, donde el agente comprende una molécula pequeña, opcionalmente una molécula orgánica pequeña o una molécula inorgánica pequeña.

20

32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19-31, donde el gen objetivo posterior es RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, KHDC1L, ZSCAN4, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 o ZNF280A.

25

33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19-32, donde la expresión o la actividad de la proteína p38 se reduce al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % en un tejido muscular del sujeto.

30

34. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19-33, donde el método inhibe la expresión o actividad de la proteína p38 en un tejido muscular del sujeto.

35. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19-34, donde el método disminuye la degeneración muscular en el sujeto.

36. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19-35, donde el método reduce la apoptosis de las células musculares en el sujeto.

35

37. El método de la reivindicación 36, donde el tejido muscular está diferenciado de manera

terminal.

38. El método de la reivindicación 11, donde la composición farmacéutica se le proporciona al sujeto por vía parenteral.

5

39. El método de la reivindicación 11, donde la composición farmacéutica se proporciona a un tejido muscular del sujeto.

10 40. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19-39, donde el método comprende además proporcionar al sujeto un segundo agente para el tratamiento de la enfermedad o trastorno asociado con una mayor expresión de una proteína DUX4 o un polipéptido codificado por un gen objetivo posterior de DUX4.

15 41. Una forma de dosificación unitaria de una composición farmacéutica que comprende un agente que da como resultado una reducción de la cantidad de proteína p38 activa en una célula, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, donde la forma de dosificación unitaria es eficaz para reducir la expresión o actividad de un ARNm de DUX4-fl, un polipéptido de DUX4 o un polipéptido codificado por un gen objetivo posterior de DUX4, en una o más células o tejidos de un sujeto al que se le administra la forma de dosificación unitaria.

20

42. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 41, donde el agente se une al polipéptido de DUX4 o se une a un polinucleótido que codifica el polipéptido de DUX4.

25 43. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 41 o 42, donde el agente comprende o consiste en un ácido nucleico, opcionalmente un ADN, ARN, ARNg, ARNhp, ARNip u oligonucleótido antisentido.

30 44. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 41 o 42, donde el agente comprende o consiste en: un polipéptido, opcionalmente una proteína, un péptido, un mimético de proteína, un peptidomimético o un anticuerpo o fragmento funcional de este.

45. La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 41 o 42, donde el agente comprende una molécula pequeña, opcionalmente una molécula orgánica pequeña o una molécula inorgánica pequeña.

35

46. La forma de dosificación unitaria de cualquiera de las reivindicaciones 41-45, donde el gen objetivo posterior es RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, KHDC1L, ZSCAN4, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 o ZNF280A.

5 47. La forma de dosificación unitaria de cualquiera de las reivindicaciones 41-46, donde el tejido es tejido muscular, donde opcionalmente el tejido comprende células que comprenden una mutación asociada con la distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD).

10 48. Un método para reducir la apoptosis de una célula muscular, que comprende poner en contacto a la célula con un agente que da como resultado una reducción de la cantidad de proteína p38 activa en la célula, donde, opcionalmente, la célula muscular se diferencia de manera terminal, mediante lo cual se reduce la expresión de un ARNm de DUX4-fl, una proteína DUX4 o un polipéptido codificado por un gen objetivo posterior de DUX4 en la célula.

15 49. El método de la reivindicación 48, donde la célula tiene un nivel de expresión mayor del ARNm de DUX4-fl, el polipéptido de DUX4 o el polipéptido codificado por el gen objetivo posterior, en comparación con el nivel de expresión del polipéptido de DUX4 o el polipéptido codificado por el gen objetivo posterior en una célula de control.

20 50. El método de la reivindicación 49, donde el nivel de expresión mayor del ARNm de DUX4-fl, el polipéptido de DUX4 o el polipéptido codificado por el gen objetivo posterior se debe a la reducción de la represión en un locus de D4Z4 de la célula.

25 51. El método de cualquiera de las reivindicaciones 48-50, donde la célula está asociada con una distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD).

30 52. El método de cualquiera de las reivindicaciones 48-51, donde la célula comprende una delección de una o más repeticiones del macrosatélite D4Z4 en la región subtelomérica del cromosoma 4q35, opcionalmente donde la célula comprende ≤ 7 repeticiones del macrosatélite D4Z4 en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

53. El método de cualquiera de las reivindicaciones 48-52, donde la célula comprende una o más mutaciones en un gen del dominio 1 portador de mantenimiento estructural de la bisagra flexible de cromosomas (SMCHD1).

54. El método de la reivindicación 53, donde la célula comprende al menos un alelo 4qA no eliminado.

55. El método de cualquiera de las reivindicaciones 53-59, donde el agente inhibe la expresión de la proteína p38.

56. El método de cualquiera de las reivindicaciones 48-55, donde el agente se une a un polinucleótido que codifica la proteína p38 o un polinucleótido antisentido de esta.

57. El método de cualquiera de las reivindicaciones 48-56, donde el agente comprende o consiste en un ácido nucleico, opcionalmente un ADN, ARN, ARNhp, ARNip u oligonucleótido antisentido.

58. El método de cualquiera de las reivindicaciones 48-54, donde el agente inhibe la actividad de la proteína p38.

59. El método de cualquiera de las reivindicaciones 48-54 y 58, donde el agente se une a la proteína p38.

60. El método de cualquiera de las reivindicaciones 48-54, 583 y 59, donde el agente comprende o consiste en: un polipéptido, opcionalmente una proteína, un péptido, un mimético de proteína, un peptidomimético o un anticuerpo o fragmento funcional de este.

61. El método de cualquiera de las reivindicaciones 48-54, 58 y 59, donde el agente comprende una molécula pequeña, opcionalmente una molécula orgánica pequeña o una molécula inorgánica pequeña.

62. El método de cualquiera de las reivindicaciones 48-61, donde el gen objetivo posterior es RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, KHDC1L, ZSCAN4, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15 o ZNF280A.

63. El método de cualquiera de las reivindicaciones 48-62, donde la expresión o la actividad de la proteína p38 se reduce al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 %.

64. El método de cualquiera de las reivindicaciones 48-63, donde el método reduce la apoptosis de las células musculares de un tejido muscular al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 %.