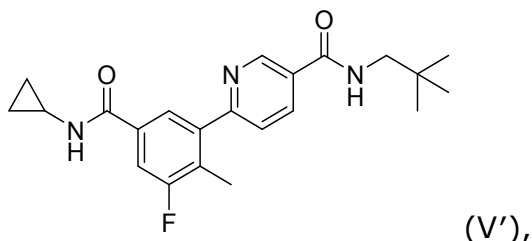


REIVINDICACIONES PRESENTADAS COMO MODIFICACIÓN
VOLUNTARIA

1. Una composición farmacéutica para la distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD), que comprende una cantidad eficaz de un inhibidor de la quinasa p38, en donde el inhibidor de la quinasa p38 está caracterizado por la Fórmula (V'):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la composición farmacéutica reduce los niveles de expresión de un polipéptido DUX4 y/o un polipéptido codificado por un gen corriente abajo de DUX4 en células musculares.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica comprende el inhibidor de la quinasa p38 en una cantidad de 7,5 mg o 15 mg;

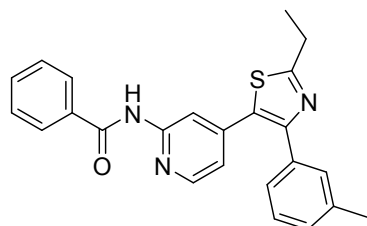
opcionalmente en donde:

(a) la composición farmacéutica comprende el inhibidor de la quinasa p38 en una cantidad de 7,5 mg,

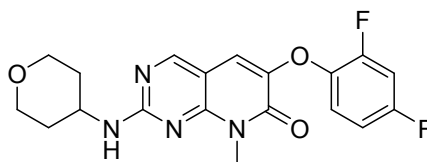
(b) la composición farmacéutica comprende el inhibidor de la quinasa p38 en una cantidad de 15 mg.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende además otro agente inhibidor de la quinasa p38.

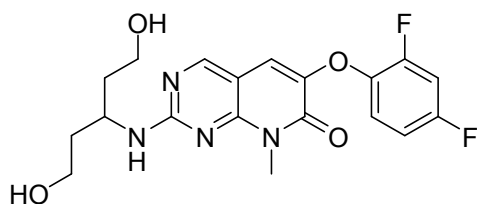
4. Una composición farmacéutica para la distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD), que comprende una cantidad eficaz de un inhibidor de la quinasa p38 seleccionado entre:



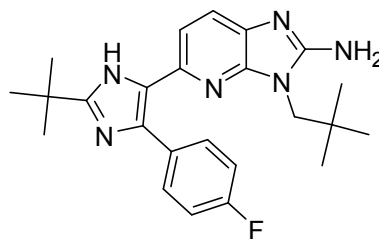
(I)
"TAK-715"



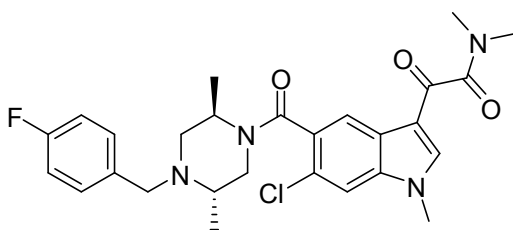
(IIIa')
"R1487"



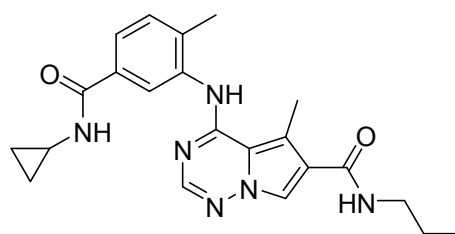
(IIIb')
"pamapimod" o "RO 4492257"



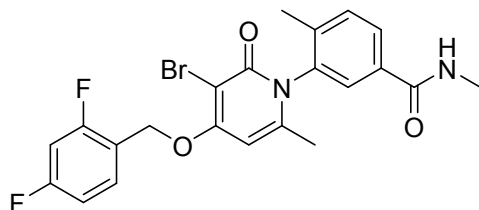
(VI')
"LY2228820" o "ralimetinib"



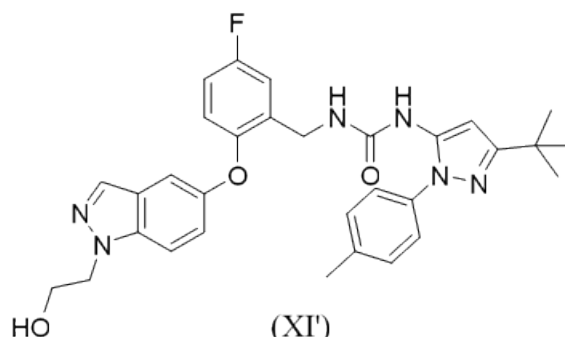
(VII')
"SCIO-469" o "talmapimod"



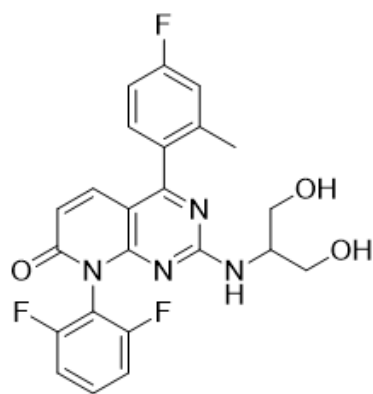
(IX')
"BMS-582949" o "PS-5404446"



(X')
"PH-797804"

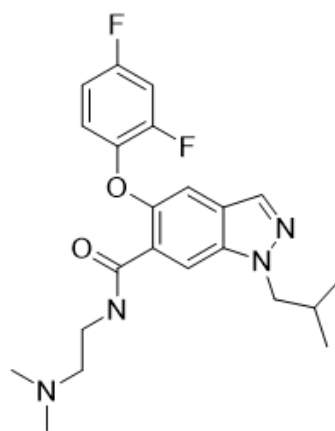


(XI')
"pexmetinib" o "ARRY-614"



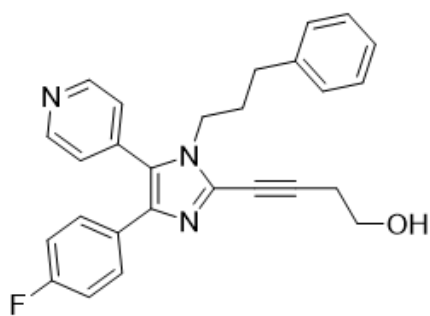
(XII')

"dilmapiomod" o "SB-681323" ,



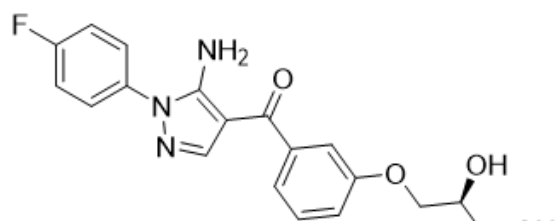
(XIV')

"ARRY-797" o "ARRY-371797" ,



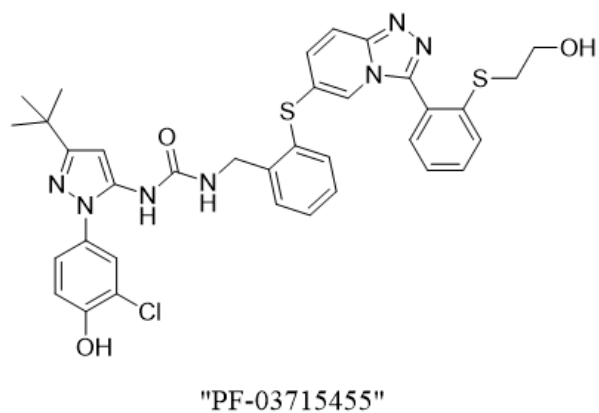
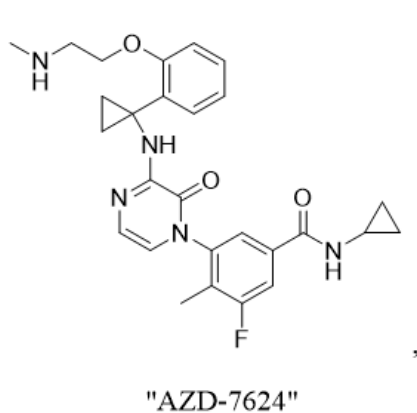
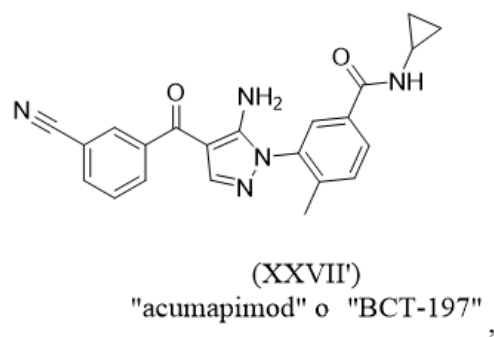
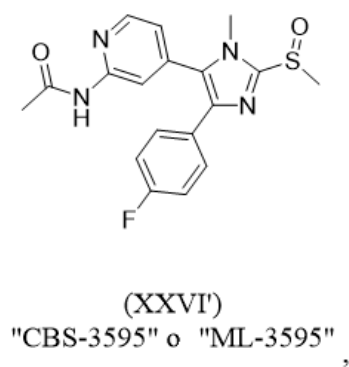
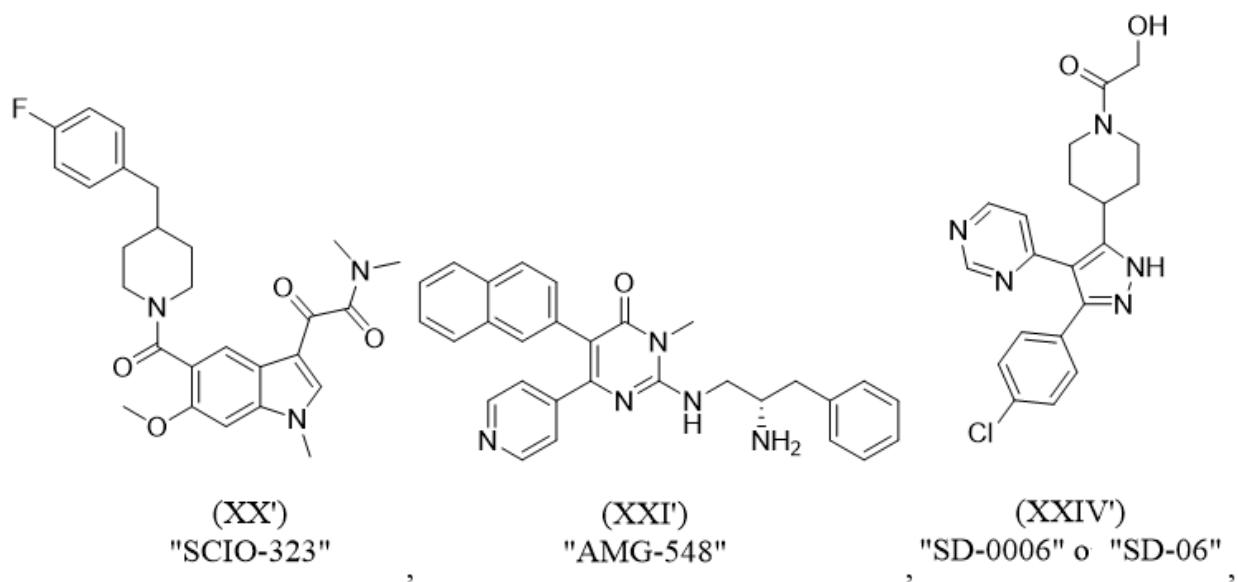
(XVI')

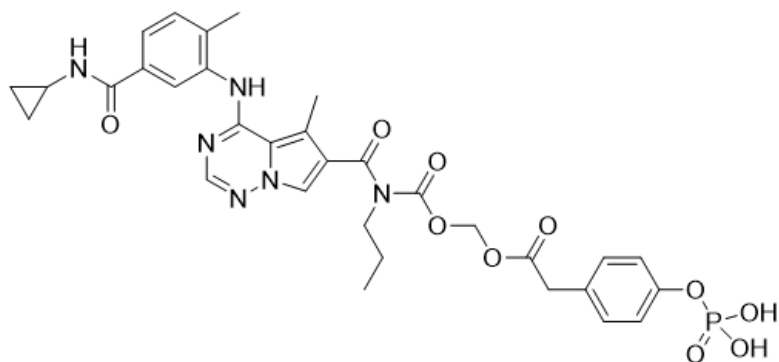
"RWJ-67657" ,



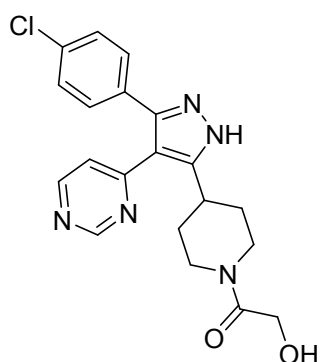
(XVIII')

"RO-3201195" ,

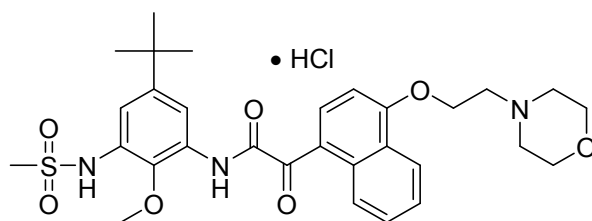




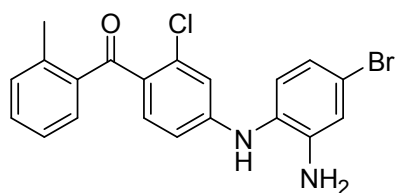
"BMS-751324"



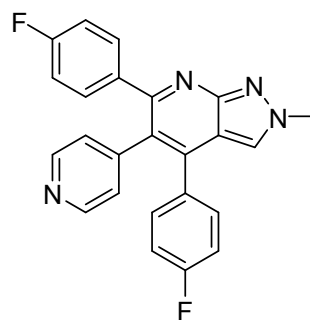
SC80036



ITX-5061



EO-1428



UR-13870

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la composición farmacéutica reduce los niveles de expresión de un polipéptido DUX4 y/o un polipéptido codificado por un gen corriente abajo de DUX4 en células musculares.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 4, en donde el gen corriente abajo de DUX4 se selecciona del grupo que consiste en:

ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15, y ZNF280A.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 4, en donde las células musculares:

- (a) son células musculares terminalmente diferenciadas,
- (b) comprenden una matriz en *D4Z4* desregulada en el cromosoma 4q35, o
- (c) comprenden al menos un alelo 4qA no eliminado.

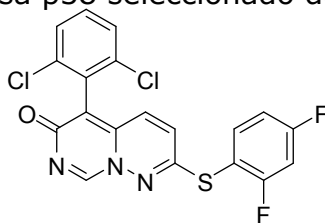
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 4, en donde la distrofia muscular facioescapulohumeral es

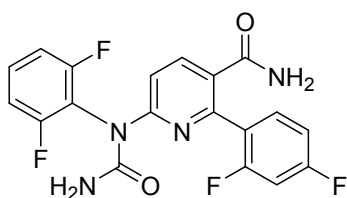
(a) FSHD tipo 1 (FSHD1), opcionalmente en donde las células musculares comprenden una eliminación de una o más repeticiones del macrosatélite en *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35, opcionalmente menos de 11 repeticiones del macrosatélite en *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35, o

(b) FSHD tipo 2 (FSHD2), opcionalmente en donde las células musculares comprenden una o más mutaciones en un *gen portador del dominio bisagra flexible del mantenimiento estructural de cromosomas 1 (SMCHD1)*.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 4, en donde la composición farmacéutica causa una disminución en la degeneración muscular o una reducción en la apoptosis de las células musculares.

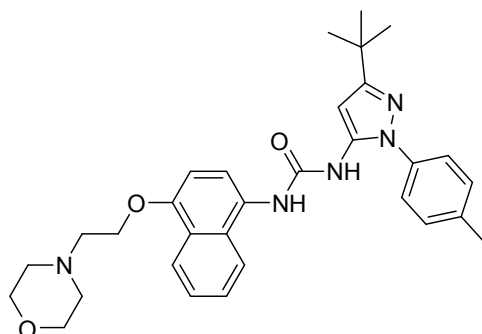
9. Una composición farmacéutica para reducir los niveles de expresión de un polipéptido DUX4 y/o un polipéptido codificado por un gen corriente abajo de DUX4 en células musculares, donde la composición farmacéutica comprende una cantidad eficaz de un inhibidor de la quinasa p38 seleccionado de:





(II')
"VX-702"

, y



(VIII')
"doramapimod" o "BIRB-796"

,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde el inhibidor de la quinasa p38 reduce los niveles de expresión de un polipéptido DUX4 y/o un polipéptido codificado por un gen corriente abajo de DUX4 en células musculares.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en donde el gen corriente abajo de DUX4 se selecciona del grupo que consiste en: ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15, y ZNF280A.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en donde las células musculares:

(a) son células musculares terminalmente diferenciadas,

(b) comprenden una matriz en *D4Z4* desregulada en el cromosoma 4q35,

(c) comprenden una eliminación de una o más repeticiones del macrosatélite en *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35, opcionalmente en donde

las células musculares comprenden menos de 11 repeticiones del macrosatélite en *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35,

(d) comprenden una o más mutaciones en un *gen portador del dominio bisagra flexible del mantenimiento estructural de cromosomas 1 (SMCHD1)*, o

(e) comprenden al menos un alelo 4qA no eliminado.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en donde la composición farmacéutica causa una disminución en la degeneración muscular o una reducción en la apoptosis de las células musculares.