

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratamiento de un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno asociado con células que contienen una SHP2 mutante, que comprende la administración al sujeto de un inhibidor alostérico de SHP2, en donde la SHP2 mutante comprende una mutación sensible a un inhibidor alostérico.

2. El método de la reivindicación 1, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en F285S, L262R, S189A, D61G, E69K, T73I, Q506P y una combinación de las mismas.

3. El método de la reivindicación 1, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en F285S, L262R y S189A.

4. El método de la reivindicación 1, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico es D61G

5. El método de la reivindicación 1, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en E69K, T73I y Q506P.

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde las células son negativas para una mutación de SHP2 resistente al inhibidor alostérico.

7. El método de la reivindicación 6, en donde la mutación resistente al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en E76K, P491S, S502P y una combinación de las mismas.

8. El método de la reivindicación 6, en donde la mutación resistente al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en E76K y P491S.

9. El método de la reivindicación 6, en donde la mutación resistente al inhibidor alostérico es S502P.

10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde se determina que las células tienen la mutación sensible al inhibidor alostérico antes de la administración del inhibidor de SHP2.

11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde se determina que las células no tienen la mutación resistente al inhibidor alostérico antes de la administración del inhibidor de SHP2.

12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el inhibidor alostérico de SHP2 se selecciona entre (i) Compuesto A; (ii) Compuesto B; (iii) Compuesto C; (iv) SHP099; (v) un compuesto inhibidor alostérico de SHP2 de una cualquiera de Fórmula I, de Fórmula II, de Fórmula III, de Fórmula I-VI, de Fórmula I-V2, de Fórmula I-W,

de Fórmula I-X, de Fórmula I-Y, de Fórmula I-Z, de Fórmula IV, de Fórmula V, de Fórmula VI, de Fórmula IV-X, de Fórmula IV-Y, de Fórmula IV-Z, de Fórmula VII, de Fórmula VIII, de Fórmula IX y de Fórmula X; (vi) TNO155; (vii) un compuesto de la Tabla A1, descrito en la presente memoria; (viii) un compuesto de la Tabla A2, descrito en la presente memoria; y (ix) una combinación de los mismos.

13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la enfermedad o trastorno se seleccionan entre tumores del sistema hematopoyético y linfóide; síndrome mieloproliferativo; síndrome mielodisplásico; leucemia; leucemia mieloide aguda; leucemia mielomonocítica juvenil; cáncer de esófago; cáncer de mama; cáncer de pulmón; cáncer de colon; cáncer gástrico; neuroblastoma; cáncer de vejiga; cáncer de próstata; glioblastoma; carcinoma urotelial; carcinoma uterino; cistadenocarcinoma adenoide y seroso ovárico; paraganglioma; feocromocitoma; cáncer de páncreas; carcinoma de la corteza suprarrenal; adenocarcinoma de estómago; sarcoma; rhabdomyosarcoma; linfoma; cáncer de cabeza y cuello; cáncer de piel; cáncer de peritoneo; cáncer de intestino (p. ej., cáncer de intestino delgado y/o grueso); cáncer de tiroides; cáncer endometrial; cáncer del tracto biliar; cáncer de tejidos blandos; cáncer de ovario; cáncer del sistema nervioso central (p. ej., linfoma primario del SNC); cáncer de estómago; cáncer de pituitaria; cáncer del tracto genital; cáncer del tracto urinario; cáncer de glándulas salivales; cáncer de cuello uterino; cáncer de hígado; cáncer de ojo; cáncer de la glándula suprarrenal; cáncer de ganglios autónomos; cáncer del tracto aerodigestivo superior; cáncer de hueso; cáncer testicular; cáncer de pleura; cáncer de riñón; cáncer de pene; cáncer de paratiroides; cáncer de meninges; cáncer de vulva; y melanoma.

14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la enfermedad o trastorno es un trastorno del desarrollo hereditario seleccionado del grupo que consiste en síndrome de Noonan y síndrome LEOPARD.

15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el inhibidor alostérico de SHP2 se administra en una cantidad eficaz.

16. Un método para la identificación de un sujeto con mutaciones de SHP2 susceptibles a un inhibidor de SHP2, que comprende la genotipificación de una muestra biológica del sujeto para determinar mutaciones de SHP2, en donde el sujeto se identifica como susceptible al inhibidor de SHP2 si las mutaciones de SHP2 comprenden una mutación sensible al inhibidor alostérico.

17. El método de la reivindicación 16, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en F285S, L262R, S189A, D61G, E69K, T73I, Q506P y una combinación de las mismas.

18. El método de la reivindicación 16, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en F285S, L262R y S189A.

19. El método de la reivindicación 16, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico es D61G.

20. El método de la reivindicación 16, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en E69K, T73I y Q506P.

21. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 16-20, en donde el método comprende adicionalmente identificar al sujeto que no expresa una mutación resistente al inhibidor alostérico de SHP2.

22. El método de la reivindicación 21, en donde la mutación resistente al inhibidor alostérico de SHP2 se selecciona del grupo que consiste en E76K, P491S, S502P y una combinación de las mismas.

23. El método de la reivindicación 21, en donde la mutación resistente al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en E76K y P491S.

24. El método de la reivindicación 21, en donde la mutación resistente al inhibidor alostérico es S502P.

25. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 16-24, en donde el inhibidor alostérico de SHP2 se selecciona entre (i) Compuesto A; (ii) Compuesto B; (iii) Compuesto C; (iv) SHP099; (v) un compuesto inhibidor alostérico de SHP2 de una cualquiera de Fórmula I, de Fórmula II, de Fórmula III, de Fórmula I-VI, de Fórmula I-V2, de Fórmula I-W, de Fórmula I-X, de Fórmula I-Y, de Fórmula I-Z, de Fórmula IV, de Fórmula V, de Fórmula VI, de Fórmula IV-X, de Fórmula IV-Y, de Fórmula IV-Z, de Fórmula VII, de Fórmula VIII, de Fórmula IX y de Fórmula X; (vi) TNO155; (vii) un compuesto de la Tabla A1, descrito en la presente memoria; (viii) un compuesto de la Tabla A2, descrito en la presente memoria; y (ix) una combinación de los mismos.

26. Un método para la identificación de un sujeto como resistente a un inhibidor de SHP2 alostérico, que comprende la genotipificación de una muestra biológica del sujeto para determinar mutaciones de SHP2, en donde el sujeto se identifica como resistente al inhibidor de SHP2 si las mutaciones de SHP2 comprenden una mutación resistente al inhibidor alostérico.

27. El método de la reivindicación 26, en donde la mutación resistente al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en E76K, P491S, S502P y una combinación de las mismas.

28. El método de la reivindicación 26, en donde la mutación resistente al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en E76K y P491S

29. El método de la reivindicación 26, en donde la mutación resistente al inhibidor alostérico es S502P.

30. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 29, en donde el inhibidor alostérico de SHP2 se selecciona entre (i) Compuesto A; (ii) Compuesto B; (iii) Compuesto C; (iv) SHP099; (v) un compuesto inhibidor alostérico de SHP2 de una cualquiera de Fórmula I, de Fórmula II, de Fórmula III, de Fórmula I-VI, de Fórmula I-V2, de Fórmula I-W, de Fórmula I-X, de Fórmula I-Y, de Fórmula I-Z, de Fórmula IV, de Fórmula V, de Fórmula VI, de Fórmula IV-X, de Fórmula IV-Y, de Fórmula IV-Z, de Fórmula VII, de Fórmula VIII, de Fórmula IX y de Fórmula X; (vi) TNO155; (vii) un compuesto de la Tabla A1, descrito en la presente memoria; (viii) un compuesto de la Tabla A2, descrito en la presente memoria; y (ix) una combinación de los mismos.

31. Una prueba de diagnóstico para determinar la sensibilidad al inhibidor alostérico de SHP2, que comprende una sonda de ácido nucleico específica para una mutación de SHP2 sensible al inhibidor alostérico.

32. La prueba de diagnóstico de la reivindicación 31, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en F285S, L262R, S189A, D61G, E69K, T73I, Q506P y una combinación de las mismas.

33. La prueba de diagnóstico de la reivindicación 31, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en F285S, L262R y S189A.

34. La prueba de diagnóstico de la reivindicación 31, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico es D61G.

35. La prueba de diagnóstico de la reivindicación 31, en donde la mutación sensible al inhibidor alostérico se selecciona del grupo que consiste en E69K, T73I y Q506P.

36. Una prueba de diagnóstico para determinar la insensibilidad al inhibidor alostérico de SHP2, que comprende una sonda de ácido nucleico específica para una mutación resistente al inhibidor alostérico de SHP2; en donde la mutación resistente al inhibidor alostérico se selecciona opcionalmente entre E76K, P491S, S502P.