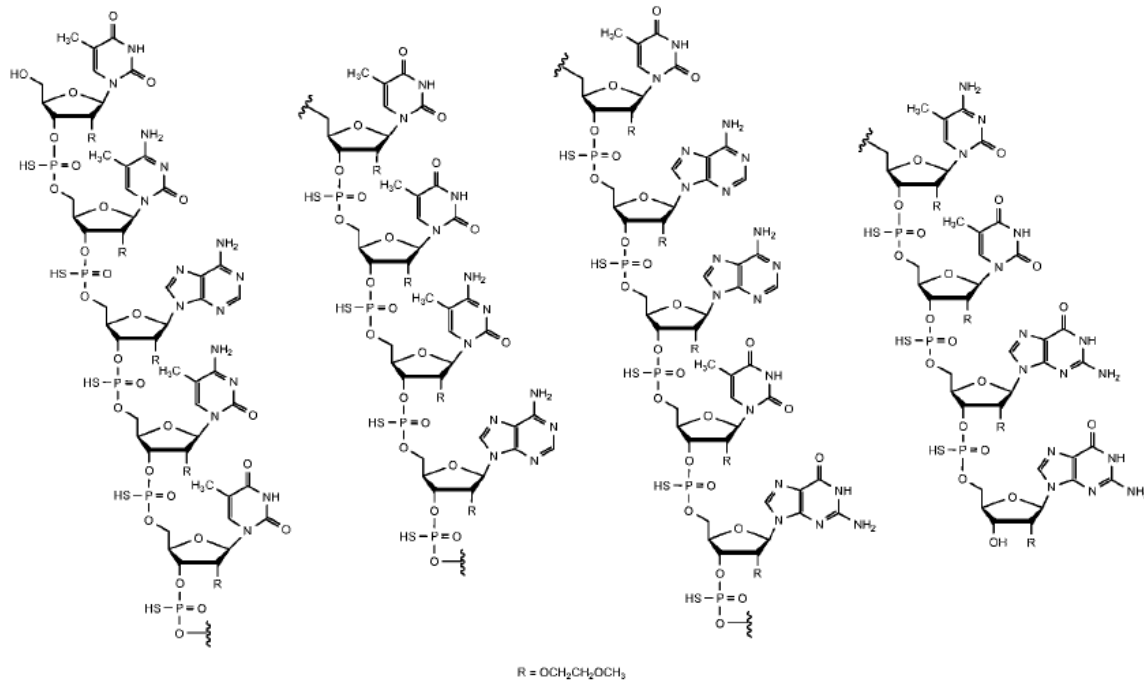


SE REIVINDICA:

1. Un método para tratar la atrofia muscular espinal (AME) en un sujeto humano que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto humano al menos dos dosis de carga de un compuesto antisentido que tiene la siguiente estructura:



o una sal

de este,

en donde el método comprende administrar al sujeto humano mediante inyección intratecal:

(i) una primera dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido; y

(ii) una segunda dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido; administrada aproximadamente 10 a 20 días luego de la administración de la primera dosis de carga.

2. Un método para aumentar niveles de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la neurona motora 2 superviviente (SMN2) que contiene el exón 7 en un sujeto humano que tiene mutaciones en el cromosoma 5q que están asociadas con la deficiencia de la proteína de SMN, el método comprende administrar al sujeto humano al menos dos dosis de carga de un compuesto antisentido que tiene la siguiente estructura:

6 se muestra otra modalidad de un dispositivo de control de sondas. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde el método comprende administrar al sujeto humano mediante inyección intratecal:

(iii) una tercera dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, administrada aproximadamente 10 a 20 días luego de la administración de la segunda dosis de carga; y

(iv) dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o la sal de este, comenzando aproximadamente 4 meses luego de la administración de la tercera dosis de carga y continuando una vez aproximadamente cada 4 meses después, en donde cada dosis de mantenimiento es equivalente a aproximadamente 28 mg del compuesto antisentido.

7. El método de la reivindicación 6, en donde la segunda dosis de carga se administra alrededor de 14 días después de la administración de la primera dosis de carga y la tercera dosis de carga se administra alrededor de 14 días luego de la administración de la segunda dosis de carga.

8. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde el método comprende además administrar al sujeto humano mediante inyección intratecal:

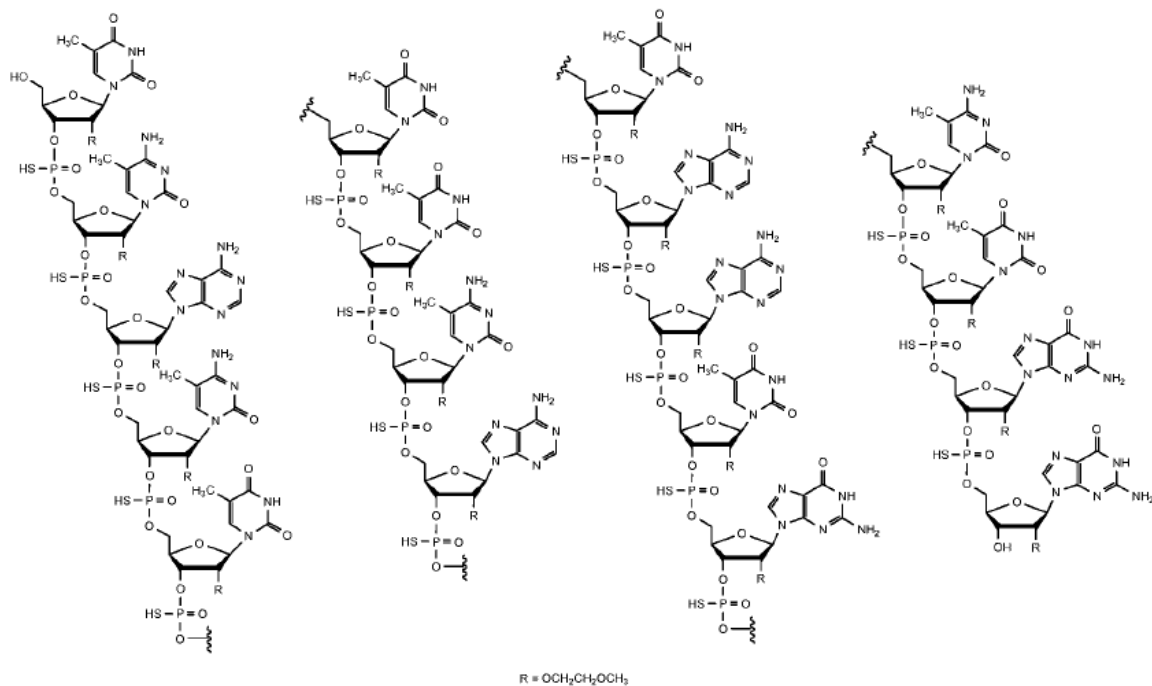
(iii) una tercera dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, administrada aproximadamente 10 a 20 días luego de la administración de la segunda dosis de carga;

(iv) una cuarta dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, administrada aproximadamente 10 a 20 días luego de la administración de la tercera dosis de carga; y

(v) dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o la sal de este, comenzando aproximadamente 4 meses luego de la administración de la cuarta dosis de carga y continuando una vez aproximadamente cada 4 meses después, en donde cada dosis de mantenimiento es equivalente a aproximadamente 28 mg del compuesto antisentido.

9. El método de la reivindicación 8, en donde la segunda dosis de carga se administra alrededor de 14 días después de la administración de la primera dosis de carga, la tercera dosis de carga se administra alrededor de 14 días luego de la administración de la segunda dosis de carga y la cuarta dosis de carga se administra alrededor de 14 días luego de la administración de la tercera dosis de carga.

10. Un método para tratar la atrofia muscular espinal (AME) en un sujeto humano que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto humano un compuesto antisentido que tiene la siguiente estructura:



o una sal

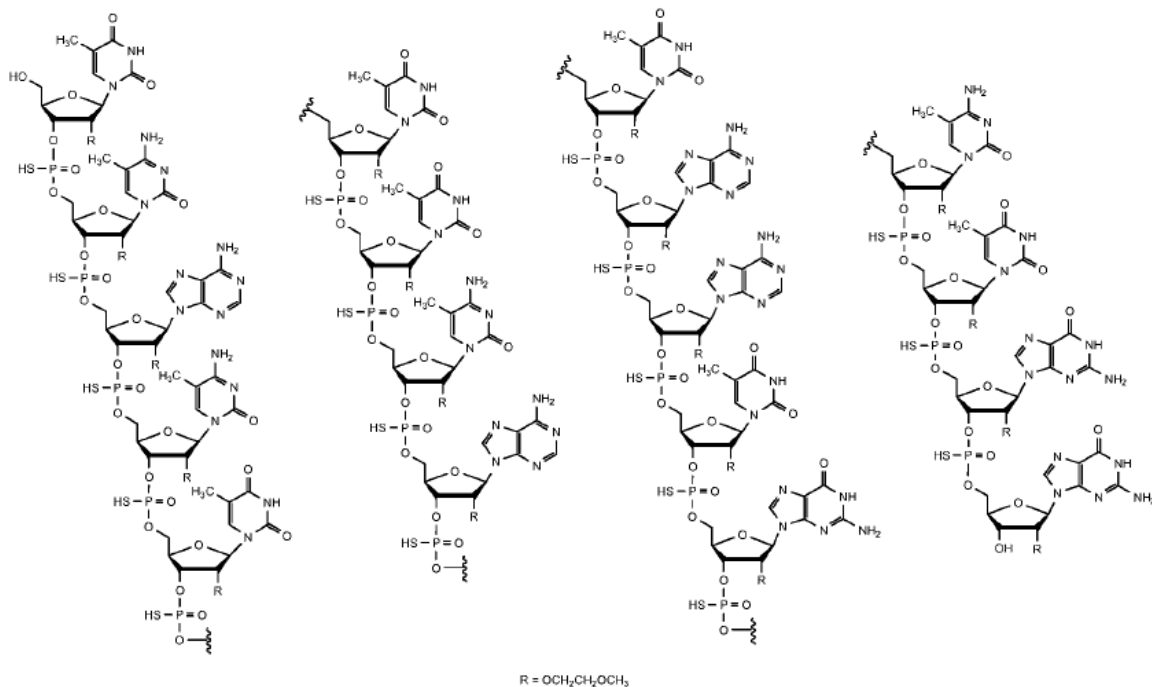
de este,

en donde al sujeto humano se le administró previamente una o más dosis del compuesto antisentido o la sal de este, en donde la o las dosis administradas previamente eran equivalentes a alrededor de 12 mg del compuesto antisentido, en donde el método comprende administrar al sujeto humano mediante inyección intratecal:

(i) una dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, administrada aproximadamente 4 meses luego de la administración de la última dosis previamente administrada equivalente a aproximadamente 12 mg del compuesto antisentido; y

(ii) dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o la sal de este, comenzando aproximadamente 4 meses luego de la administración de la dosis de carga y continuando una vez aproximadamente cada 4 meses después, en donde cada dosis de mantenimiento es equivalente a aproximadamente 28 mg del compuesto antisentido.

11. Un método para aumentar niveles de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la neurona motora 2 superviviente (SMN2) que contiene el exón 7 en un sujeto humano que tiene mutaciones en el cromosoma 5q que están asociadas con la deficiencia de la proteína de SMN, el método comprende administrar al sujeto humano un compuesto antisentido que tiene la siguiente estructura:



o una sal

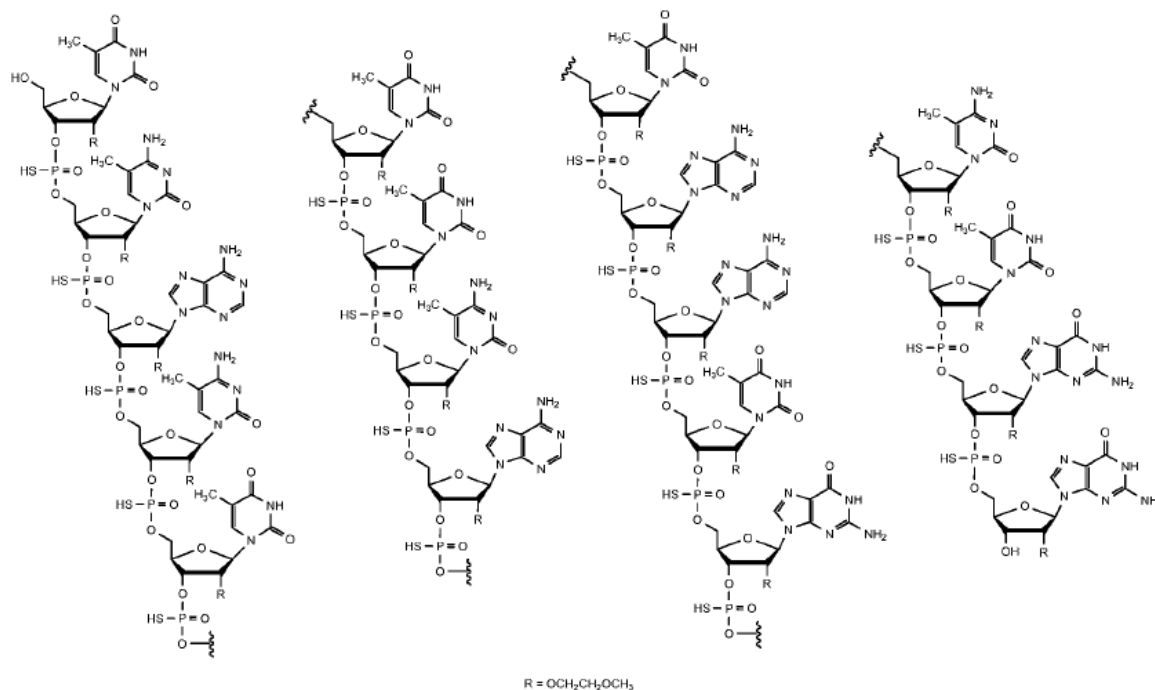
de este,

en donde al sujeto humano se le administró previamente una o más dosis del compuesto antisentido o la sal de este, en donde la o las dosis administradas previamente eran equivalentes a alrededor de 12 mg del compuesto antisentido, en donde el método comprende administrar al sujeto humano mediante inyección intratecal:

(i) una dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, administrada aproximadamente 4 meses luego de la administración de la última dosis previamente administrada equivalente a aproximadamente 12 mg del compuesto antisentido; y

(ii) dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o la sal de este, comenzando aproximadamente 4 meses luego de la administración de la dosis de carga y continuando una vez aproximadamente cada 4 meses después, en donde cada dosis de mantenimiento es equivalente a aproximadamente 28 mg del compuesto antisentido.

12. Un método para tratar la atrofia muscular espinal (AME) en un sujeto humano que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto humano un compuesto antisentido que tiene la siguiente estructura:



o una sal

de este,

en donde al sujeto humano se le administró previamente una o más dosis del compuesto antisentido o la sal de este, en donde la o las dosis administradas previamente eran equivalentes a alrededor de 12 mg del compuesto antisentido, en donde el método comprende administrar al sujeto humano mediante inyección intratecal:

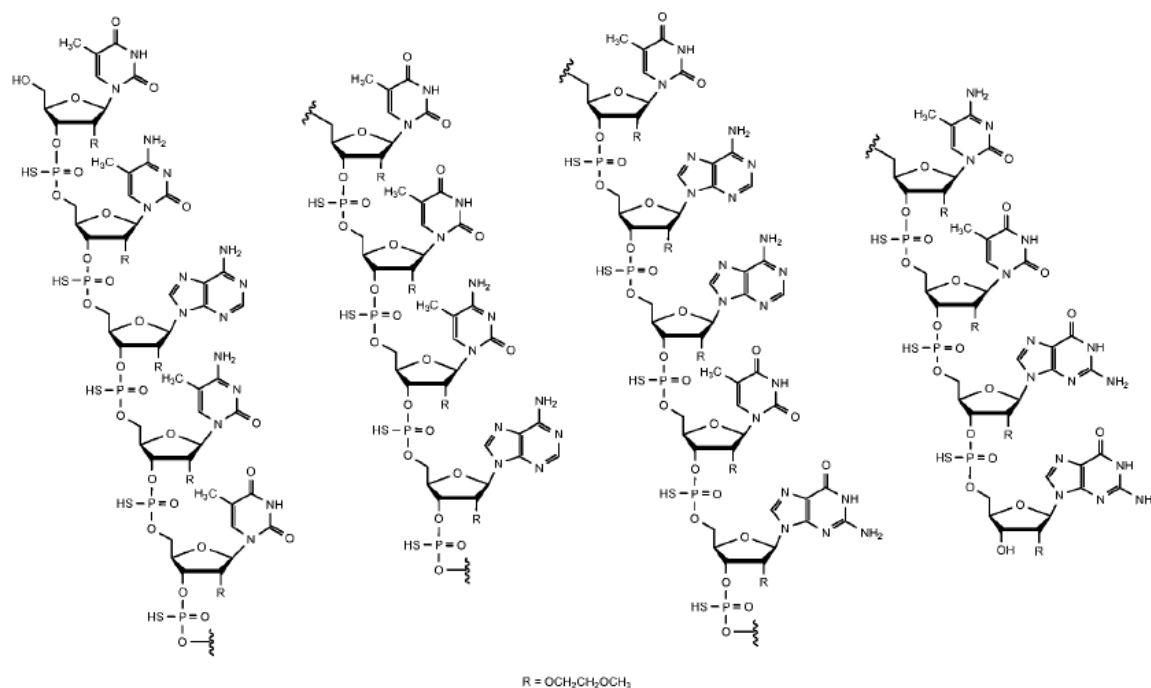
(i) una primera dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 28 mg del compuesto antisentido, administrada aproximadamente 4 meses luego de la administración de la última dosis previamente administrada equivalente a aproximadamente 12 mg del compuesto antisentido;

(ii) una segunda dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, administrada aproximadamente 4 meses luego de la administración de la primera dosis de carga; y

(iii) dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o la sal de este, comenzando aproximadamente 4 meses luego de la administración de la segunda dosis de carga y continuando una vez aproximadamente cada 4 meses después, en donde cada dosis de mantenimiento es equivalente a aproximadamente 28 mg del compuesto antisentido.

13. Un método para aumentar niveles de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la neurona motora 2 superviviente (SMN2) que contiene el exón 7 en un sujeto humano que tiene mutaciones en el cromosoma

5q que están asociadas con la deficiencia de la proteína de SMN, el método comprende administrar al sujeto humano un compuesto antisentido que tiene la siguiente estructura:



o una sal

de este,

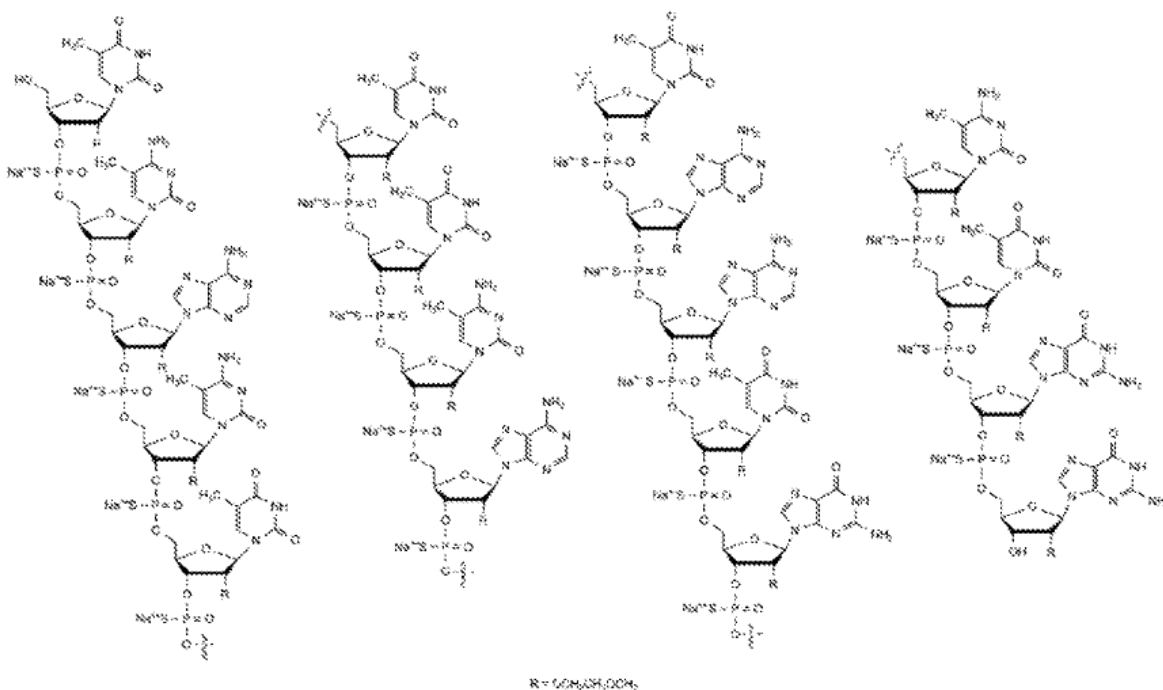
5 en donde al sujeto humano se le administró previamente una o más dosis del compuesto antisentido o la sal de este, en donde la o las dosis administradas previamente eran equivalentes a alrededor de 12 mg del compuesto antisentido, en donde el método comprende administrar al sujeto humano mediante inyección intratecal:

10 (i) una primera dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 28 mg del compuesto antisentido, administrada aproximadamente 4 meses luego de la administración de la última dosis previamente administrada equivalente a aproximadamente 12 mg del compuesto antisentido;

15 (ii) una segunda dosis de carga del compuesto antisentido o la sal de este que es equivalente a alrededor de 50 mg del compuesto antisentido, administrada aproximadamente 4 meses luego de la administración de la primera dosis de carga; y

(iii) dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o la sal de este, comenzando aproximadamente 4 meses luego de la administración de la segunda dosis de carga y continuando una vez aproximadamente cada 4 meses después, en donde cada dosis de mantenimiento es equivalente a aproximadamente 28 mg del compuesto antisentido.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde al sujeto humano se le administró previamente al menos cinco dosis del compuesto antisentido o la sal de este, en donde cada una de las al menos cinco dosis administradas previamente eran equivalentes a alrededor de 12 mg del compuesto antisentido.
15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el sujeto humano tiene (i) AME tipo I; AME tipo II; AME tipo III; o AME tipo IV.
16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el sujeto humano es presintomático para AME.
17. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde al sujeto humano se le administra el compuesto antisentido o la sal de este utilizando una aguja de anestesia espinal.
18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el compuesto antisentido o la sal de este se administra en un volumen de inyección de 5,0 mL.
19. El método de la reivindicación 18, en donde el compuesto antisentido o la sal de este se disuelve en una solución salina tamponada con fosfato (PBS).
20. El método de la reivindicación 18, en donde el compuesto antisentido o la sal de este se disuelve en un líquido cefalorraquídeo artificial (aCSF).
21. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde la sal del compuesto antisentido es una sal de sodio.
22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde la sal del compuesto antisentido tiene la siguiente estructura:



23. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el método comprende detectar un nivel de neurofilamentos en el sujeto humano antes y/o después del inicio del tratamiento.

24. El método de la reivindicación 23, que comprende:

5 medir un primer nivel de neurofilamentos en una primera muestra biológica obtenida del sujeto humano antes del inicio del tratamiento;

 administrar el compuesto antisentido o sal de este al sujeto humano de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y

10 medir al menos un nivel de neurofilamentos posterior en una segunda muestra biológica obtenida del sujeto humano luego de administrar todas las dosis de carga y al menos una dosis de mantenimiento del compuesto antisentido o sal de este.

25. El método de la reivindicación 23, que comprende:

 medir un primer nivel de neurofilamentos en una primera muestra biológica obtenida del sujeto humano antes del inicio del tratamiento;

15 administrar una primera dosis de carga del compuesto antisentido o sal de este al sujeto humano de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y

 medir al menos un nivel de neurofilamentos posterior en una muestra biológica obtenida del sujeto humano luego de administrar dicha primera dosis de carga del compuesto antisentido o sal de este.

26. El método de la reivindicación 23, que comprende:

medir un primer nivel de neurofilamentos en una primera muestra biológica obtenida del sujeto humano antes del inicio del tratamiento;

5 administrar una primera dosis de carga y una segunda dosis de carga del compuesto antisentido o sal de este al sujeto humano de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y

medir al menos un nivel de neurofilamentos posterior en una muestra biológica obtenida del sujeto humano luego de administrar dicha primera dosis de carga y dicha segunda dosis de carga del compuesto antisentido o sal de este.

10 27. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24-26, en donde el nivel de neurofilamentos posterior está reducido en al menos 50 % con respecto al primer nivel de neurofilamentos.

28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 25-26, en donde el nivel de neurofilamentos posterior es igual o mayor que el primer nivel de neurofilamentos y el método comprende además administrar dosis adicionales del compuesto antisentido o sal de este al sujeto humano.

15 29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 28, en donde el neurofilamento es una cadena pesada de neurofilamentos (NF-H), cadena media/intermedia (NF-M) o cadena ligera (NF-L).

30. El método de las reivindicaciones 23 a 29, en donde la primera y segunda muestras biológicas son sangre, suero, plasma o líquido cefalorraquídeo.