REIVINDICACIONES MODIFICADAS

Solicitud de patente N° NC2020/0008425

JUNIO 2023

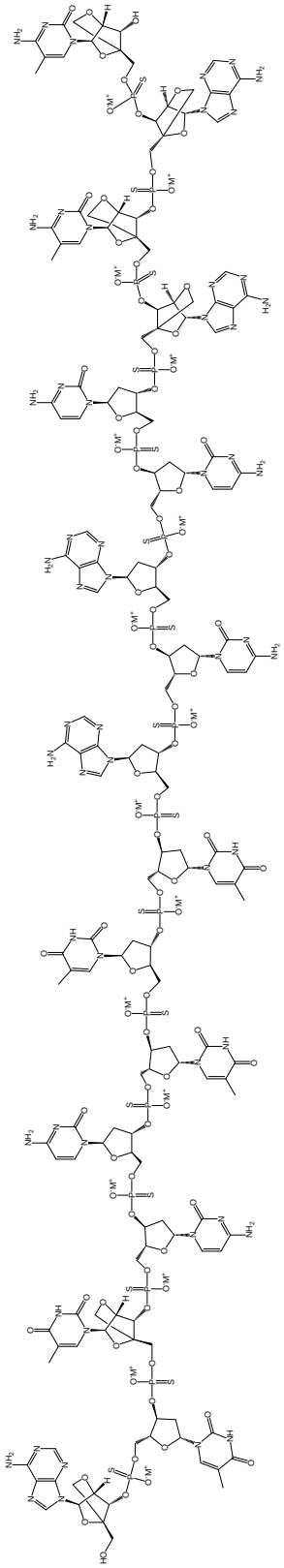
1. Un oligonucleótido antisentido (ASO) que se dirige específicamente a un transcripto de alfa-sinucleína (SNCA), en el que el ASO comprende la secuencia de nucleótidos contigua de AtTcctttacaccACAC (SEQ ID NO: 4), en donde las letras mayúsculas son beta-D-oxi-LNA y las letras minúsculas son nucleótidos naturales del ADN.

2. El ASO de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un enlace internucleótido seleccionado del grupo que consiste en un enlace de fosfodiéster, un enlace de fosfotriéster, un enlace de metilfosfonato, un enlace de fosforamidato, un enlace de fosforotioato y combinaciones de estos.

3. El ASO de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el enlace internucleótido es un enlace de fosforotioato.

4. El ASO de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la secuencia de nucleótidos contiguos es OxyAs DNAts OxyTs DNAcs DNAcs DNAts DNAts DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAcs DNAcs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMC, en donde OxyA, OxyT y Oxy MC son adenina beta D-oxi-LNA, timina beta D-oxi-LNA y metil citosina beta D-oxi-LNA, respectivamente, en donde DNAt, DNAc y DNAa son timina ADN, citosina DNA y adenina DNA, respectivamente, y en donde s es un enlace de fosforotioato entre dos nucleótidos.

5. El ASO de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende una fórmula molecular de $C_{171}H_{214}N_{56}O_{90}P_{16}S_{16}$ y la estructura:



en donde M+ es un contraión.

6. El ASO de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el contraión se selecciona del grupo que consiste en H+, Na+, NH4+ y cualquier combinación de estos.

7. El ASO de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el contraión es Na+.

8. Un conjugado que comprende el ASO de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el ASO se une de manera covalente a una o más porciones no nucleótido o no polinucleótido.

9. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la porción no nucleótido o no polinucleótido comprende una proteína, una cadena de ácidos grasos, un residuo de azúcar, una glucoproteína, un polímero o cualquier combinación de estos.

10. Una composición farmacéutica que comprende el ASO de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o el conjugado de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, que también comprende un agente terapéutico.

12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el agente terapéutico es un antagonista de alfa-sinucleína.

13. Un kit que comprende el ASO de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o el conjugado de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, o la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12.

14. Un método para inhibir o reducir la expresión de la proteína SNCA en una célula *in vitro*, en donde el método comprende contactar la célula que expresa la proteína SNCA *in vitro* con el ASO de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, el conjugado de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9 o la

composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde la expresión de la proteína SNCA en la célula se inhibe o se reduce después del contacto.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el ASO inhibe o reduce la expresión de mARN de *SNCA* en la célula después del contacto.

16. El método de acuerdo con las reivindicaciones 14 o 15, en donde la expresión de mARN de *SNCA* se reduce en 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % después del contacto en comparación con una célula no expuesta al ASO.

17. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en donde el ASO reduce la expresión de la proteína SNCA en la célula después del contacto en 60 %, 70 %, 80 % o 90 % en comparación con una célula no expuesta al ASO.

18. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en donde la célula es una neurona.