

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

Solicitud de patente N° NC2020/0009715

Noviembre de 2023

1. Un oligonucleótido antisentido que comprende una secuencia de nucleótidos contiguos que es complementario a una secuencia de ácido nucleico dentro de un transcrito de alfa-sinucleína (SNCA), en donde la secuencia de nucleótidos contiguos comprende la secuencia establecida en SEQ ID NO: 7 con el diseño de AttCctttacaccACaCT (ASO-005578), AttCctttacaccAcACT (ASO-005584), AttCctttacaccaCACT (ASO-005597), o AttCctttacaccacACT (ASO-005611), en donde la letra mayúscula es un nucleósido de ácido nucleico bloqueado β -D-oxi (β -D-LNA) y la letra minúscula es ADN, en donde la secuencia de nucleótidos contiguos comprende un enlace internucleósido entre cada nucleósido, y en donde el enlace internucleósido comprende un enlace fosforotioato.

2. El oligonucleótido antisentido de la reivindicación 1, en donde la secuencia de nucleótidos contiguos es:

i. OxyAs DNAts DNAts OxyMCs DNacs DNAts DNAts DNAts DNAas DNacs DNAas DNacs DNacs OxyAs OxyMCs DNAas OxyMCs OxyT (ASO-005578);

ii. OxyAs DNAts DNAts OxyMCs DNacs DNAts DNAts DNAts DNAas DNacs DNAas DNacs OxyAs DNacs OxyAs OxyMCs OxyT (ASO-005584);

iii. OxyAs DNAts DNAts OxyMCs DNacs DNAts DNAts DNAts DNAas DNacs DNAas DNacs DNAas OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyT (ASO-005597); o

iv. OxyAs DNAts DNAts OxyMCs DNacs DNAts DNAts DNAts DNAas DNacs DNAas DNacs DNAas DNacs OxyAs OxyMCs OxyT (ASO-005611);

en donde OxyA, OxyT y Oxy MC son adenina beta D-oxi-LNA, timina beta D-oxi-LNA y metilcitosina beta D-oxi-LNA, respectivamente, en donde DNAt, DNac y DNAa son timina ADN, citosina ADN y adenina ADN, respectivamente, y en los que s es un enlace fosforotioato entre dos nucleótidos.

3. El oligonucleótido antisentido de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el transcripto de *SNCA* comprende la secuencia establecida en SEQ ID NO: 1.
4. El oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:
 - (i) el oligonucleótido antisentido reduce la expresión de mRNA de *SNCA* en una célula en 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % en comparación con una célula no expuesta al oligonucleótido antisentido; y/o
 - (ii) el oligonucleótido antisentido reduce la expresión de la proteína *SNCA* en una célula en 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % en comparación con una célula no expuesta al oligonucleótido antisentido.
5. El oligonucleótido antisentido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el enlace internucleósido comprende un enlace de fosfato modificado estereodefinido.
6. Un conjugado que comprende el oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el oligonucleótido antisentido se une de manera covalente a una porción no nucleótido o no polinucleótido.
7. El conjugado de acuerdo con la reivindicación 6, 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.
8. Una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o el conjugado de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7, y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, que también comprende un agente terapéutico.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el agente terapéutico es un antagonista de alfa-sinucleína.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el antagonista de alfa-sinucleína es un anticuerpo anti-alfa-sinucleína o un fragmento de este.
12. Un kit que comprende el oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o el conjugado de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11.
13. Un método para inhibir o reducir la expresión de mRNA de *SNCA* o la expresión de la proteína *SNCA* en una célula *in vitro*, en donde el método comprende contactar la célula que expresa mRNA de *SNCA* o proteína *SNCA in vitro* con el oligonucleótido antisentido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, a una concentración entre 0,04 nM y 400 μ M, y en donde la expresión de mRNA de *SNCA* o la expresión de la proteína *SNCA* en la célula se inhibe o se reduce después del contacto.
14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde:
- (i) la expresión de mRNA 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 oligonucleótido antisentido; y/o
 - (ii) la expresión de la proteína *SNCA* se reduce en 60 %, 70 %, 80 % o 90 % después del contacto en comparación con una célula no expuesta al oligonucleótido antisentido.
15. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 o 14, en donde la célula es una neurona.