

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de oligómeros antisentido o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o hidratos de los mismos que causan la omisión simultánea de dos o más exones numéricamente consecutivos seleccionados del grupo que consiste en el exón 45 al
5 exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humana,

la combinación que caracterizada porque comprende:

(i) un primer oligómero antisentido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, que comprende:

10 un primer oligómero unitario que comprende una secuencia de bases complementaria a una secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 11 bases en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 44 y una secuencia de bases de 69 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del exón 45 en el pre-ARNm de distrofina humana, o una secuencia de bases parcial de este; y

15 un segundo oligómero unitario que comprende una secuencia de bases complementaria a una secuencia de bases de las bases 52 a 75 en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 44 en el pre-ARNm de distrofina humana, o una secuencia de bases parcial de este; y

20 (ii) un segundo oligómero antisentido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, que comprende una secuencia de bases complementaria a una secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 33 bases en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 54 y una secuencia de bases de 53 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humana, o una secuencia de bases parcial del mismo.

2. La combinación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque

25 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases complementaria a 15 a 30 bases consecutivas de una secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 11 bases en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 44 y una secuencia de bases de 69 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del exón 45 en el pre-ARNm de distrofina humana,

el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases complementaria a 1 a 10 bases consecutivas de una secuencia de bases de las bases 52 a 75 en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 44 en el pre-ARNm de distrofina humana, y

5 el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases complementaria a 15 a 30 bases consecutivas de una secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 33 bases en la dirección cadena arriba del extremo 3' del intrón 54 y una secuencia de bases de 53 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del exón 55 en el pre-ARNm de distrofina humana.

10 3. La combinación de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases complementaria a:

(a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906:

15 (b) una secuencia de bases que se hibrida bajo condiciones rigurosas a una secuencia de bases complementaria a cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906:

(c) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 211 a 906, y tiene una longitud dentro de $\pm 15\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada; o

20 (d) una secuencia de bases parcial de cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de bases (a), (b), y (c), y/o

el segundo oligómero de unidad comprende una secuencia de bases complementaria a:

25 (a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105:

(b) una secuencia de bases que se hibrida bajo condiciones rigurosas a una secuencia de bases complementaria a cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105:

(c) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 a 105, y tiene una longitud dentro de $\pm 15\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada; o

5 (d) una secuencia de bases parcial de cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de bases (a), (b), y (c).

4. La combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque

el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases complementaria

10 a:

(a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298:

15 (b) una secuencia de bases que se hibrida bajo condiciones rigurosas a una secuencia de bases complementaria a cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298:

(c) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 3507 a 4298, y tiene una longitud dentro de $\pm 15\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada; o

20 (d) una secuencia de bases parcial de cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de bases (a), (b), y (c).

5. La combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el primer oligómero antisentido comprende el primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario de los extremos 5' en este orden, el primer oligómero unitario
25 comprende cualquier secuencia de bases seleccionada de SEQ ID NO: 907 a 1602, el segundo oligómero unitario comprende cualquier secuencia de bases seleccionada de las SEQ ID NO: 106 a 210, y el segundo oligómero antisentido comprende cualquier secuencia de bases seleccionada de las SEQ ID NO: 4299 a 5090.

6. La combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,

caracterizada porque el primer oligómero unitario comprende cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1180, 1190, 1201, 1212, 1222, 1224, y 1239.

5 7. La combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el segundo oligómero unitario comprende cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 114, 124, 151, 201, 203, y 205.

8. La combinación de conformidad con la reivindicación 6 o 7, caracterizada porque

el primer oligómero antisentido comprende el primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario de los extremos 5' en este orden, y

10 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, y el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, y el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 201,

15 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, y el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 203,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, y el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 205,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1239, y el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 114,

20 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1224, y el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 124,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1180, y el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151,

25 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1190, y el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1212, y el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, o

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1222, y el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151.

5 9. La combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4698, 4702, 4752, 4923, 4926, 4936, 4950, y 4977.

10. La combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque

10 el primer oligómero antisentido comprende el primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario de los extremos 5' en este orden, y

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

15 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 201, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 203, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

20 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 205, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

25 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1239, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 114, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1224, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 124, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1180,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4977, o

5 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1180, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4977.

11. La combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, caracterizada porque el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, y el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950.

12. La combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque comprende además:

15 (iii) un tercer oligómero antisentido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, que comprende una secuencia de bases complementaria a una secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 23 bases en la dirección cadena arriba del extremo 3' del exón 45 y una secuencia de bases de 73 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del intrón 45 en el pre-ARNm de distrofina humana, o una secuencia de bases parcial del mismo.

20 13. La combinación de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases complementaria a 15 a 30 bases consecutivas de una secuencia de bases que consiste en una secuencia de bases de 23 bases en la dirección cadena arriba del extremo 3' del exón 45 y una secuencia de bases de 73 bases en la dirección cadena abajo del extremo 5' del intrón 45 en el pre-ARNm de distrofina humana.

14. La combinación de conformidad con la reivindicación 12 o 13, caracterizada porque

el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases complementaria a:

(a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a 2554;

30 (b) una secuencia de bases que se hibrida bajo condiciones rigurosas a una secuencia

de bases complementaria a cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a 2554;

5 (c) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1603 a 2554, y tiene una longitud dentro de $\pm 15\%$ de la longitud de cualquiera de la secuencia de bases seleccionada; o

(d) una secuencia de bases parcial de cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de bases (a), (b), y (c).

10 15. La combinación de acuerdo con (14), caracterizada porque el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases complementaria a:

(a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1611 a 1654, 1664 a 1707, 1718 a 1761, 1773 a 1816, 1829 a 1872, 1886 a 1929, 1944 a 1987, 2003 a 2046, 2063 a 2106, 2124 a 2167, 2186 a 2229, 2249 a 2292, 2313 a 2356, 2378 a 2421, 2444 a 2487 y 2511 a 2554;

15 (b) una secuencia de bases que se hibrida bajo condiciones rigurosas a una secuencia de bases complementaria a cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1611 a 1654, 1664 a 1707, 1718 a 1761, 1773 a 1816, 1829 a 1872, 1886 a 1929, 1944 a 1987, 2003 a 2046, 2063 a 2106, 2124 a 2167, 2186 a 2229, 2249 a 2292, 2313 a 2356, 2378 a 2421, 2444 a 2487 y 2511 a 2554;

20 (c) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1611 a 1654, 1664 a 1707, 1718 a 1761, 1773 a 1816, 1829 a 1872, 1886 a 1929, 1944 a 1987, 2003 a 2046, 2063 a 2106, 2124 a 2167, 2186 a 2229, 2249 a 2292, 2313 a 2356, 2378 a 2421, 2444 a 2487 y 2511 a 2554, y tiene una longitud dentro del $\pm 15\%$ de la longitud de cualquier
25 secuencia de bases seleccionada; o

(d) una secuencia de bases parcial de cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de bases (a), (b), y (c).

16. La combinación de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases complementaria a:

(a) cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1617 a 1654, 1670 a 1707, 1724 a 1761, 1779 a 1816, 1835 a 1872, 1892 a 1929, 1950 a 1987, 2009 a 2046, 2069 a 2106, 2130 a 2167, 2192 a 2229, 2255 a 2292, 2319 a 2356, 2384 a 2421, 2450 a 2487 y 2517 a 2554;

5 (b) una secuencia de bases que se hibrida bajo condiciones rigurosas a una secuencia de bases complementaria a cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1617 a 1654, 1670 a 1707, 1724 a 1761, 1779 a 1816, 1835 a 1872, 1892 a 1929, 1950 a 1987, 2009 a 2046, 2069 a 2106, 2130 a 2167, 2192 a 2229, 2255 a 2292, 2319 a 2356, 2384 a 2421, 2450 a 2487 y 2517 a 2554;

10 (c) una secuencia de bases que tiene al menos 85% de identidad con cualquiera de una secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1617 a 1654, 1670 a 1707, 1724 a 1761, 1779 a 1816, 1835 a 1872, 1892 a 1929, 1950 a 1987, 2009 a 2046, 2069 a 2106, 2130 a 2167, 2192 a 2229, 2255 a 2292, 2319 a 2356, 2384 a 2421, 2450 a 2487 y 2517 a 2554, y tiene una longitud dentro del $\pm 15\%$ de la longitud de cualquier
15 secuencia de bases seleccionada; o

(d) una secuencia de bases parcial de cualquier secuencia de bases seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de bases (a), (b), y (c).

17. La combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases
20 seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 3060, 3065, 3077, 3082, 3087, 3090, 3096, 3108, 3119 y 3320.

18. La combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, caracterizada porque el primer oligómero antisentido comprende el primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario de los extremos 5' en este orden, el primer oligómero unitario
25 comprende cualquier secuencia de bases seleccionada de SEQ ID NO: 907 a 1602, el segundo oligómero unitario comprende cualquier secuencia de bases seleccionada de las SEQ ID NO: 106 a 210, el segundo oligómero antisentido comprende cualquier secuencia de bases seleccionada de las SEQ ID NO: 4299 a 5090, y el tercer oligómero antisentido comprende cualquier secuencia de bases seleccionada de las SEQ ID NO: 2555 a 3506.

30 19. La combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada porque

el primer oligómero antisentido comprende el primer oligómero unitario y el segundo oligómero unitario de los extremos 5' en este orden, y

5 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,

10 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 201, el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 203, el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,

15 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 205, el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,

20 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1239, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 114, el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,

25 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1224, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 124, el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,

30 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1180, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,

el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4923, y el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,

5 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4926, y el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,

10 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4936, y el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,

15 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4977, y el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082,

el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4977, y el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3096, o

20 el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1180, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4977, y el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3096.

25 20. La combinación de conformidad con la reivindicación 18 o 19, caracterizada porque el primer oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 1201, el segundo oligómero unitario comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 151, el segundo oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 4950, y el tercer oligómero antisentido comprende una secuencia de bases de SEQ ID NO: 3082, 3090, o 3096.

30 21. La combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, la combinación caracterizada porque causa la omisión de todos los exones del exón 45 al exón

55 en el pre-ARNm de distrofina humana.

22. La combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque el primer y segundo oligómeros antisentido son oligonucleótidos, o la combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 21, en donde el primer a tercer oligómeros antisentido son oligonucleótidos.

23. La combinación de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada porque se modifica una porción de azúcar y/o una región de unión a fosfato de al menos una base que constituye el oligonucleótido.

24. La combinación de conformidad con la reivindicación 22 o 23, caracterizada porque la porción de azúcar de al menos una base que constituye el oligonucleótido es una ribosa en la que un grupo 2'-OH se reemplaza por cualquier grupo seleccionado del grupo que consiste en -OR, -R, -R' OR, -SH, -SR, -NH₂, -NHR, -NR₂, -N₃, -CN, -F, -Cl, -Br y -I (en donde R es un alquilo o un arilo y R 'es un alquileo).

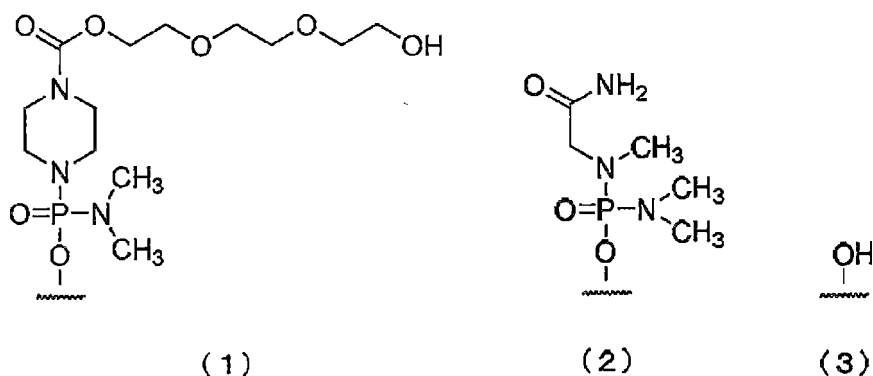
25. La combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, caracterizada porque la región de unión a fosfato de al menos una base que constituye el oligonucleótido es cualquiera seleccionada del grupo que consiste en un enlace fosforotioato, un enlace fosforoditioato, un enlace alquifosfonato, un enlace fosforamidato y un enlace boranofosfato.

26. La combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque el primer y segundo oligómeros antisentido son oligómeros de morfolino, o la combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 21, en donde el primer a tercer oligómeros antisentido son oligonucleótidos.

27. La combinación de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque el primer a tercer oligómeros antisentido son oligómeros de fosforodiamidato morfolino.

28. La combinación de conformidad con la reivindicación 26 o 27, caracterizada porque el extremo 5' de cada uno del primer al tercer oligómeros antisentido es un grupo representado por cualquiera de las siguientes fórmulas químicas (1) a (3):

[Quím. 1]



29. (a) Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el primer y segundo oligómeros antisentido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o hidratos de los mismos, o

5 (b) una combinación farmacéutica que comprende (i) una composición farmacéutica que comprende el primer oligómero antisentido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, y (ii) una composición farmacéutica que comprende el segundo oligómero antisentido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, o una sal farmacéuticamente
10 aceptable del mismo, o un hidrato del mismo.

30. (a) Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el primer a tercer oligómeros antisentido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 28, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o hidratos de los mismos, o

(b) una combinación farmacéutica que comprende (i) una composición farmacéutica
15 que comprende el primer oligómero antisentido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, (ii) una composición farmacéutica que comprende el segundo oligómero antisentido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo, y (iii) una composición farmacéutica que
20 comprende el tercer oligómero antisentido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo.

31. La composición farmacéutica o la combinación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 29 o 30, caracterizada porque la composición farmacéutica comprende
25 además un portador farmacéuticamente aceptable.

32. La composición farmacéutica o la combinación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31 caracterizada porque se usa para el tratamiento de distrofia muscular.

5 33. La composición farmacéutica o la combinación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 32 caracterizada porque se administra a un paciente humano.

10 34. Un método para el tratamiento de la distrofia muscular, caracterizado porque comprende administrar a un paciente con distrofia muscular (i) el primer y segundo oligómeros antisentido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o hidratos de los mismos, (ii) el primer a tercer oligómeros antisentido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 28, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o hidratos de los mismos, o (iii) la composición farmacéutica o la combinación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 33.

15 35. El método para el tratamiento de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque el paciente con distrofia muscular es un paciente con una mutación que es un objetivo de omisión del exón 45 a 55 en el gen de distrofina.

36. El método para tratamiento de conformidad con la reivindicación 34 o 35, caracterizado porque el paciente es un humano.