

REIVINDICACIONES

1. Un oligonucleótido dirigido a DUX4 genomanipulado que tiene de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 nucleótidos de longitud, en donde el oligonucleótido dirigido a DUX4 genomanipulado comprende al menos aproximadamente: 80%, 85%, 90% o 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 20 962 – 42 138.
2. El oligonucleótido dirigido a DUX4 genomanipulado de la reivindicación 1, que tiene de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 nucleótidos de longitud, en donde el oligonucleótido dirigido a DUX4 genomanipulado comprende al menos aproximadamente 80%, 85%, 90% o 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 42 006 - 42 138.
3. El oligonucleótido dirigido a DUX4 genomanipulado de la reivindicación 1, que es complementario de un sitio de unión en un ARN de DUX4 que está más de 85% conservado entre individuos.
4. El oligonucleótido dirigido a DUX4 genomanipulado de la reivindicación 2, en donde el oligonucleótido dirigido a DUX4 genomanipulado comprende un nucleótido de ADN y un nucleótido de ARN.
5. El oligonucleótido dirigido a DUX4 genomanipulado de la reivindicación 1, en donde el oligonucleótido comprende un nucleótido de ADN.
6. El oligonucleótido dirigido a DUX4 genomanipulado de la reivindicación 1, en donde el oligonucleótido dirigido a DUX4 genomanipulado comprende un nucleótido de ARN.
7. El oligonucleótido dirigido a DUX4 genomanipulado de la reivindicación 6, en donde el oligonucleótido dirigido a DUX4 genomanipulado es ARN interferente pequeño (ARNip), un microARN (miARN), un ARN nuclear pequeño (ARNnp), un ARN de espliceosoma de U (U-ARN), un ARN nucleolar pequeño (ARNnop), un ARN que interacciona con Piwi (piARN), un ARN interferente pequeño asociado a repetición (ARNipar), un ARN derivado de rADN pequeño (ARNrp), un ARN pequeño derivado de ARN de transferencia (ARNpt), un ARN pequeño derivado de ARN ribosómico (ARNpr), un ARN pequeño derivado de ARN no codificante grande (ARNpncg), o un ARN pequeño derivado de ARN mensajero (ARNpm) un

oligonucleótido antisentido (ASO), un gapmer, un oligómero mixto (mixmer), ARN bicatenarios (ARNbc), iARN monocatenario, (iARNmc), interferencia de ARN dirigida por ADN (iARNda), un oligonucleótido activador de ARN (aARN), o un oligonucleótido de omisión de exones.

8. El oligonucleótido dirigido a DUX4 genomanipulado de la reivindicación 1, en donde el oligonucleótido dirigido a DUX4 genomanipulado comprende al menos una nucleobase seleccionada de la lista que consiste en una nucleobase de ácido nucleico bloqueado, una 2'Ometil-nucleobase, o una 2'metoxietil-nucleobase.
9. El oligonucleótido dirigido a DUX4 genomanipulado de la reivindicación 2, que se une a la secuencia que codifica DUX4 en una solución acuosa con una temperatura de fusión prevista (T_m) de aproximadamente 45 a aproximadamente 65 grados Celsius en donde la solución acuosa tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 7.2 a aproximadamente 7.6.
10. Un conjugado que comprende i) el oligonucleótido dirigido a DUX4 genomanipulado de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9; ii) un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un dominio de anticuerpo variable único monomérico, un ligando natural, una molécula pequeña o un péptido; y opcionalmente iii) un conector que une i) a ii).
11. Un vector que contiene o codifica el oligonucleótido dirigido a DUX4 genomanipulado de la reivindicación 1 a 9.
12. El vector de la reivindicación 11, en donde el vector comprende un vector viral, un vector de nanopartícula, un vector liposomal, un vector exosomal, un vector de vesícula extracelular o una combinación de los mismos.
13. El vector de la reivindicación 12, en donde el vector es el vector liposomal.
14. El vector de la reivindicación 12, en donde el vector es el vector de nanopartícula.
15. El vector de la reivindicación 12, en donde el vector es el vector exosomal.
16. El vector de la reivindicación 12, en donde el vector es el vector de vesícula extracelular.
17. Una composición farmacéutica que comprende el oligonucleótido dirigido a DUX4 genomanipulado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, el conjugado de la reivindicación 10, el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, y un

excipiente, diluyente, vehículo farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos.

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, que comprende el excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un agente de tamponamiento, un estabilizante, un antioxidante, un agente crioprotector, un agente liofilizante, un diluyente o cualquier combinación de los mismos.
19. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, que comprende el diluyente farmacéuticamente aceptable, en donde el diluyente farmacéuticamente aceptable comprende agua destilada, agua desionizada, solución salina fisiológica, soluciones de Ringer, solución de dextrosa, un medio de crecimiento celular, solución salina tamponada con fosfato (PBS), o cualquier combinación de los mismos.
20. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en una forma de dosis unitaria.
21. Un kit que comprende el oligonucleótido dirigido a DUX4 genomanipulado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, el conjugado de la reivindicación 10, el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 1516 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 17-20 y un envase.
22. The kit de la reivindicación 21, en donde el envase comprende un frasco, una ampolla, una jeringa, una bolsa, una caja o una combinación de los mismos.
23. Un método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 17-20.
24. El método de la reivindicación 23, en donde la enfermedad o afección es una enfermedad o afección mediada por DUX4.
25. El método de la reivindicación 24, en donde la enfermedad o afección mediada por DUX4 es la distrofia muscular facioescapulohumeral.
26. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 23-25, en donde el sujeto lo necesita.
27. El método de la reivindicación 26, en donde el sujeto que lo necesita es un sujeto humano que lo necesita.

28. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 23-27, en donde la administración es en una cantidad de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 10 000 mg de la formulación farmacéutica por kg de peso corporal del sujeto.
29. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 23-28, en donde la administración es oral, intranasal, rectal, tópica, intraocular, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, intracardiaca, subcutáneas intracraneal, intratecal, o cualquier combinación de las mismas.
30. El método de la reivindicación 29, en donde la composición farmacéutica comprende una forma farmacéutica líquida que se administra en un volumen de: aproximadamente 1 ml a aproximadamente 5 ml, de aproximadamente 5 ml a 10 ml, de aproximadamente 15 ml a aproximadamente 20 ml, de aproximadamente 25 ml a aproximadamente 30 ml, de aproximadamente 30 ml a aproximadamente 50 ml, de aproximadamente 50 ml a aproximadamente 100 ml, de aproximadamente 100 ml a 150 ml, de aproximadamente 150 ml a aproximadamente 200 ml, de aproximadamente 200 ml a aproximadamente 250 ml, de aproximadamente 250 ml a aproximadamente 300 ml, de aproximadamente 300 ml a aproximadamente 350 ml, de aproximadamente 350 ml a aproximadamente 400 ml, de aproximadamente 400 ml a aproximadamente 450 ml, de aproximadamente 450 ml a 500 ml, de aproximadamente 500 ml a 750 ml, o de aproximadamente 750 ml a 1000 ml.
31. El método de cualquiera de una cualquiera de las reivindicaciones 23-30, en donde la composición farmacéutica está en una forma farmacéutica líquida, una forma farmacéutica sólida, una forma farmacéutica inhalable, una forma farmacéutica intranasal, una formulación liposomal, en forma de una píldora, en forma de una cápsula, un gel o cualquier combinación de los mismos.
32. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 23-31, en donde la administración comprende administración sistémica u local.
33. El método de la reivindicación 32, que comprende la administración sistémica, en donde la administración sistémica comprende al menos uno de: una administración parenteral, administración intravenosa, administración subcutánea, administración intratecal, administración intraperitoneal, administración intramuscular, administración intravascular, infusión, administración oral, administración por

inhalación, administración intraduodenal, administración ocular, administración dérmica, administración rectal o cualquier combinación de las mismas.

34. El método de la reivindicación 23, que comprende además la administración de un cotratamiento de forma simultánea o consecutiva.
35. Un método que comprende administrar el oligonucleótido dirigido a DUX-4 genomanipulado de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 a un sujeto, en donde después de la administración, el oligonucleótido dirigido a DUX-4 genomanipulado se hibrida selectivamente con dos ARN endógenos diferentes relacionados con la enfermedad, en donde uno de los dos ARN endógenos diferentes relacionados con la enfermedad es un ARN de DUX4 transcrito a partir de un primer locus genético y uno de los dos ARN endógenos diferentes relacionados con la enfermedad se transcribe a partir de un locus genético diferente del primer locus genético.
36. El método de la reivindicación 35, en donde el segundo de los dos ARN endógenos diferentes relacionados con la enfermedad se selecciona de las SEQ ID NO: 42139-42894
37. El método de la reivindicación 35, en donde el oligonucleótido dirigido a DUX4 genomanipulado se hibrida con el ARN endógeno relacionado con la enfermedad que se transcribe a partir de un locus genético diferente del primer locus genético, de manera que tras la hibridación no hay más de 4 emparejamiento erróneos, protuberancias, inserciones o deleciones en el sitio de unión, y el dúplex resultante contiene dos regiones de complementariedad de al menos 7 nucleobases contiguas de longitud, o una región de al menos 10 nucleobases contiguas de longitud..
38. El método de la reivindicación **Error! Reference source not found.**, en donde el método es un método para tratar una enfermedad o afección que es una enfermedad o afección mediada por DUX4.
39. El método de la reivindicación 37, en donde la enfermedad o afección mediada por DUX4 es distrofia muscular facioescapulohumeral.
40. El método de la reivindicación 8, en donde tras la hibridación entre el oligonucleótido dirigido a DUX4 genomanipulado y el segundo ARN, el punto de fusión térmica previsto es de aproximadamente 40 grados Celsius a aproximadamente 65 grados Celsius.

41. Una composición para usar en el tratamiento de una enfermedad neuromuscular que comprende el oligonucleótido dirigido a DUX4 genomanipulado de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, el conjugado de la reivindicación 9, el vector de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 17-20 y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
42. La composición para usar de la reivindicación 41, en donde la enfermedad neuromuscular es distrofia muscular facioescapulohumeral.