

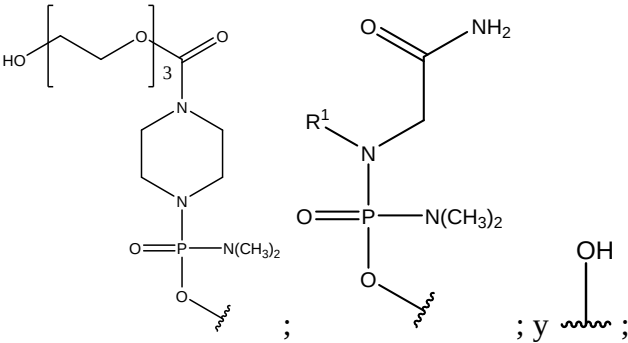
CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Un oligómero antisentido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, capaz de unirse a una diana seleccionada para inducir salto de exones en el gen de distrofina humano, donde el oligómero antisentido comprende una secuencia de bases que es complementaria respecto a una región diana del exón 50 del pre-ARNm de distrofina diseñado como un sitio de hibridación, donde la secuencia de bases y el sitio de hibridación se seleccionan entre:

Sitio de hibridación	Secuencia dirigida [5' a 3']	SEQ ID NO:
H50D(+04-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG C	SEQ ID NO: 1
H50D(+07-16)	GAT CCA GTA TAC TTA CAG GCT CC	SEQ ID NO: 3
H50D(+07-17)	GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	SEQ ID NO: 4
H50A(-19+07)	ACT TCC TCT TTA ACA GAA AAG CAT AC	SEQ ID NO: 5
H50D(+07-15)	ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	SEQ ID NO: 6
H50A(-02+23)	GAG CTC AGA TCT TCT AAC TTC CTC T	SEQ ID NO: 7
H50D(+06-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC	SEQ ID NO: 8
H50D(+07-20)	ATG GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	SEQ ID NO: 9

donde T en cada SEQ ID NO: 1-9 es timina o uracilo.

2. El oligómero antisentido de la Reivindicación 1, donde el oligómero antisentido contiene un resto **T** unido al extremo 5' del oligómero antisentido, donde el resto **T** se selecciona entre:



y donde el oligómero antisentido está unido opcionalmente a un péptido que penetra en las células;

y donde el oligómero antisentido induce salto de exones en el gen de distrofina humano, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

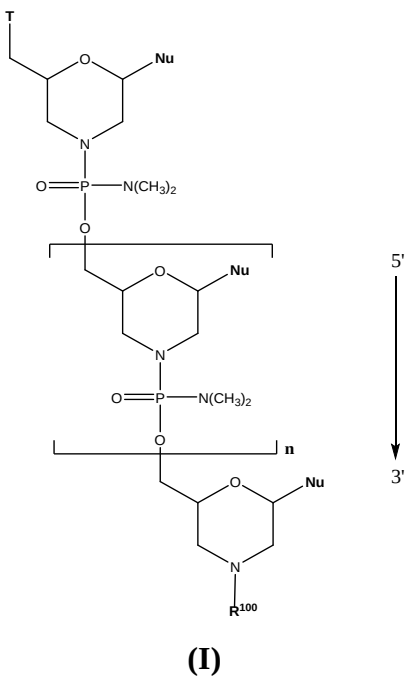
3. El oligómero antisentido de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 2, donde un péptido que penetra en las células está unido al extremo 3' del oligómero antisentido.

4. El oligómero antisentido de la Reivindicación 3, donde el péptido que penetra en las células es un péptido rico en arginina.

5. El oligómero antisentido de la Reivindicación 4, donde el péptido rico en arginina se selecciona del grupo constituido por $-(RXR)_4-R^a$ (SEQ ID NO: 15), $R-(FFR)_3-R^a$ (SEQ ID NO: 16), $-B-X-(RXR)_4-R^a$ (SEQ ID NO: 17), $-B-X-R-(FFR)_3-R^a$ (SEQ ID NO: 18), $-GLY-R-(FFR)_3-R^a$ (SEQ ID NO: 19), $-GLY-R_5-R^a$ (SEQ ID NO: 20), $-R_5-R^a$ (SEQ ID NO: 21), $-GLY-R_6-R^a$ (SEQ ID NO: 11) y $-R_6-R^a$ (SEQ ID NO: 10), donde R^a se selecciona entre H, acilo, benzoílo y estearoílo, y donde R es arginina, X es ácido 6-aminohexanoico, B es β -alanina, F es fenilalanina y GLY (o G) es glicina.

6. El oligómero antisentido de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, donde las nucleobases del oligómero antisentido se unen a estructuras de anillos morfolino.

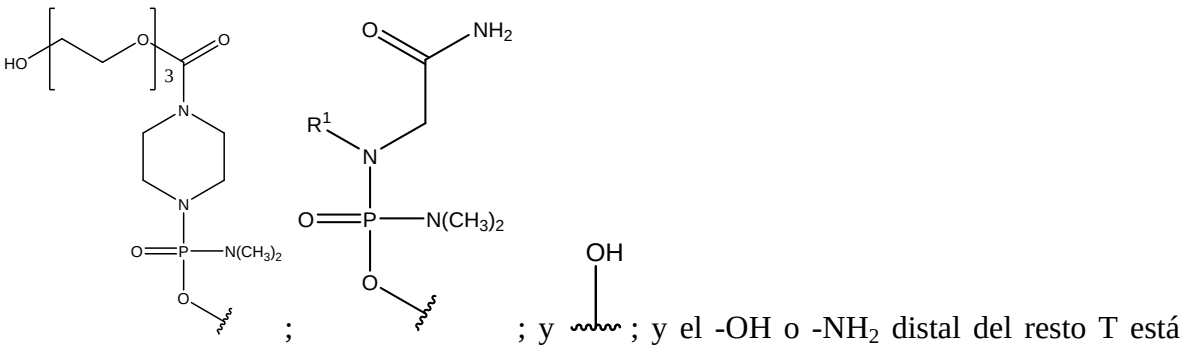
7. Un oligómero antisentido de acuerdo con la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

cada **Nu** es una nucleobase, que tomada en conjunto forma una secuencia de direccionamiento;

T es un resto seleccionado entre:



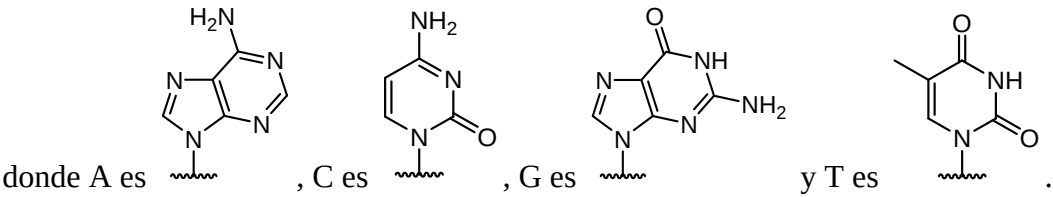
unido opcionalmente a un péptido que penetra en las células;

R¹⁰⁰ es hidrógeno o un péptido que penetra en las células;

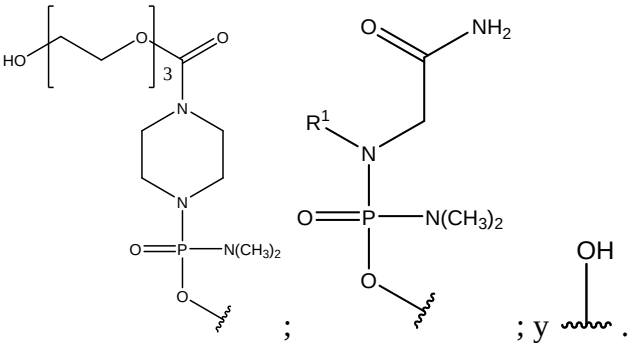
cada **Nu** de 1 a **n** y de 5' a 3' corresponde a las nucleobases de una de las siguientes:

Sitio de hibridación	Secuencia dirigida [5' a 3']	SEQ ID NO:
H50D(+04-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG C	SEQ ID NO: 1
H50D(+07-16)	GAT CCA GTA TAC TTA CAG GCT CC	SEQ ID NO: 3

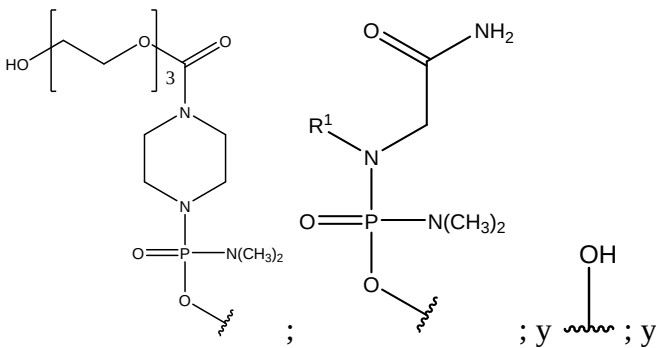
H50D(+07-17)	GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	SEQ ID NO: 4
H50A(-19+07)	ACT TCC TCT TTA ACA GAA AAG CAT AC	SEQ ID NO: 5
H50D(+07-15)	ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	SEQ ID NO: 6
H50A(-02+23)	GAG CTC AGA TCT TCT AAC TTC CTC T	SEQ ID NO: 7
H50D(+06-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC	SEQ ID NO: 8
H50D(+07-20)	ATG GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	SEQ ID NO: 9



8. El oligómero antisentido de la Reivindicación 7, donde cada **Nu** de 1 a **n** y de 5' a 3' corresponde a la SEQ ID NO: 3.
9. El oligómero antisentido de la Reivindicación 7 u 8, donde el oligómero antisentido contiene un péptido que penetra en las células.
10. El oligómero antisentido de cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 9, donde **T** es un resto seleccionado entre:

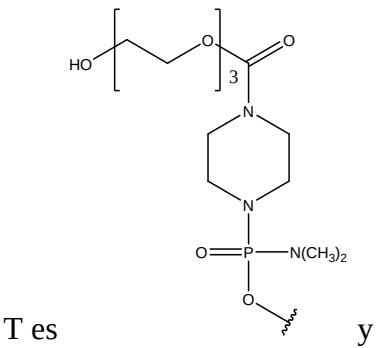


11. El oligómero antisentido de cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 10, donde **T** es un resto seleccionado entre:



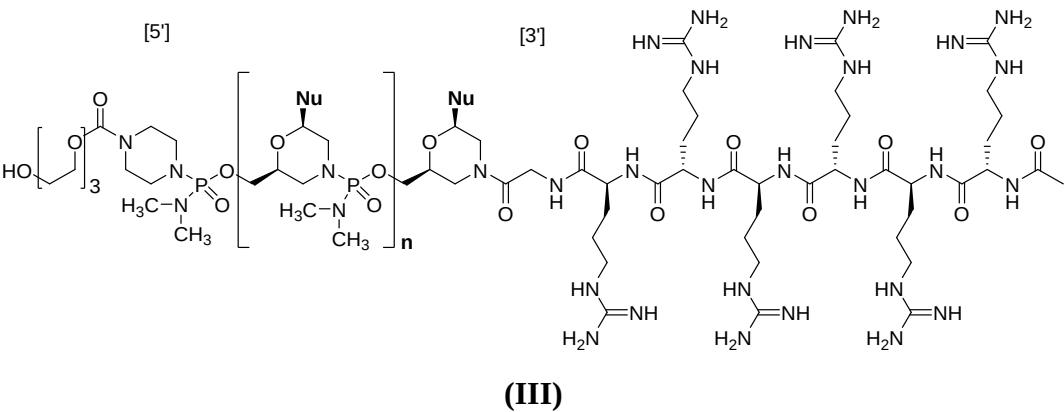
R¹⁰⁰ es un péptido que penetra en las células.

12. El oligómero antisentido de la Reivindicación 11, donde:



R¹⁰⁰ es un péptido que penetra en las células.

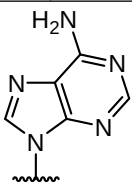
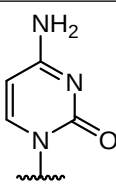
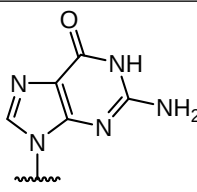
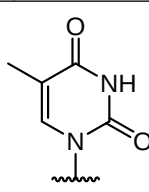
13. El oligómero antisentido de cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 12, donde el péptido que penetra en las células es un péptido rico en arginina.
14. El oligómero antisentido de la Reivindicación 13, donde el péptido rico en arginina se selecciona del grupo constituido por -(RXR)₄-R^a (SEQ ID NO: 15), R-(FFR)₃-R^a (SEQ ID NO: 16), -B-X-(RXR)₄-R^a (SEQ ID NO: 17), -B-X-R-(FFR)₃-R^a (SEQ ID NO: 18), -GLY-R-(FFR)₃-R^a (SEQ ID NO: 19), -GLY-R₅-R^a (SEQ ID NO: 20), -R₅-R^a (SEQ ID NO: 21), -GLY-R₆-R^a (SEQ ID NO: 11) y -R₆-R^a (SEQ ID NO: 10), donde R^a se selecciona entre H, acilo, benzoílo y estearoílo, y donde R es arginina, X es ácido 6-aminohexanoico, B es β-alanina, F es fenilalanina y GLY (o G) es glicina.
15. El oligómero antisentido de cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 14, donde el oligómero antisentido se encuentra en forma de base libre.
16. El oligómero antisentido de cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 14, donde el oligómero antisentido es una sal farmacéuticamente aceptable de este.
17. Un oligómero antisentido de acuerdo con la Fórmula (III):



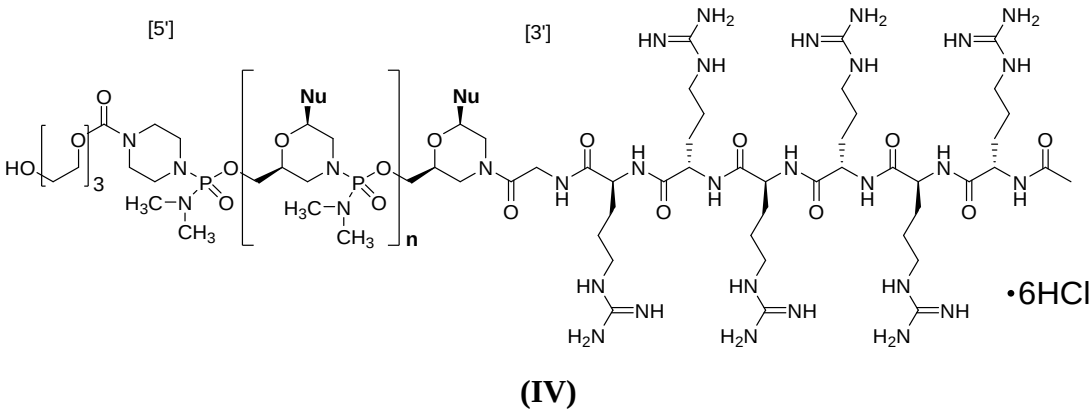
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde cada **Nu** de 1 a **n** y de 5' a 3' corresponde a las nucleobases de una de las siguientes:

Sitio de hibridación	Secuencia dirigida [5' a 3']	SEQ ID NO:
H50D(+04-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG C	SEQ ID NO: 1
H50D(+07-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	SEQ ID NO: 2
H50D(+07-16)	GAT CCA GTA TAC TTA CAG GCT CC	SEQ ID NO: 3

H50D(+07-17)	GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	SEQ ID NO: 4
H50A(-19+07)	ACT TCC TCT TTA ACA GAA AAG CAT AC	SEQ ID NO: 5
H50D(+07-15)	ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	SEQ ID NO: 6
H50A(-02+23)	GAG CTC AGA TCT TCT AAC TTC CTC T	SEQ ID NO: 7
H50D(+06-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC	SEQ ID NO: 8
H50D(+07-20)	ATG GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	SEQ ID NO: 9

donde A es  , C es  , G es  y T es  , y el -OH distal de fórmula (III) está opcionalmente unido a un péptido que penetra en las células.

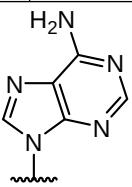
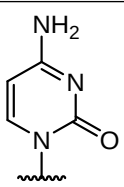
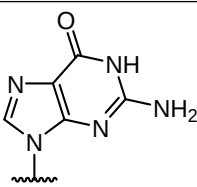
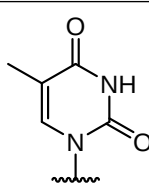
18. El oligómero antisentido de la Reivindicación 17, donde cada **Nu** de 1 a **n** y de 5’ a 3’ de Fórmula (III) corresponde a la SEQ ID NO: 3.
19. El oligómero antisentido de cualquiera de las Reivindicaciones 17 a 18, donde el oligómero antisentido se encuentra en forma de base libre.
20. El oligómero antisentido de cualquiera de las Reivindicaciones 17 a 18, donde el oligómero antisentido es una sal farmacéuticamente aceptable de este.
21. El oligómero antisentido de la Reivindicación 20, donde cada **Nu** de 1 a **n** y de 5’ a 3’ corresponde a la SEQ ID NO: 3.
22. Un oligómero antisentido de acuerdo con la Fórmula (IV):



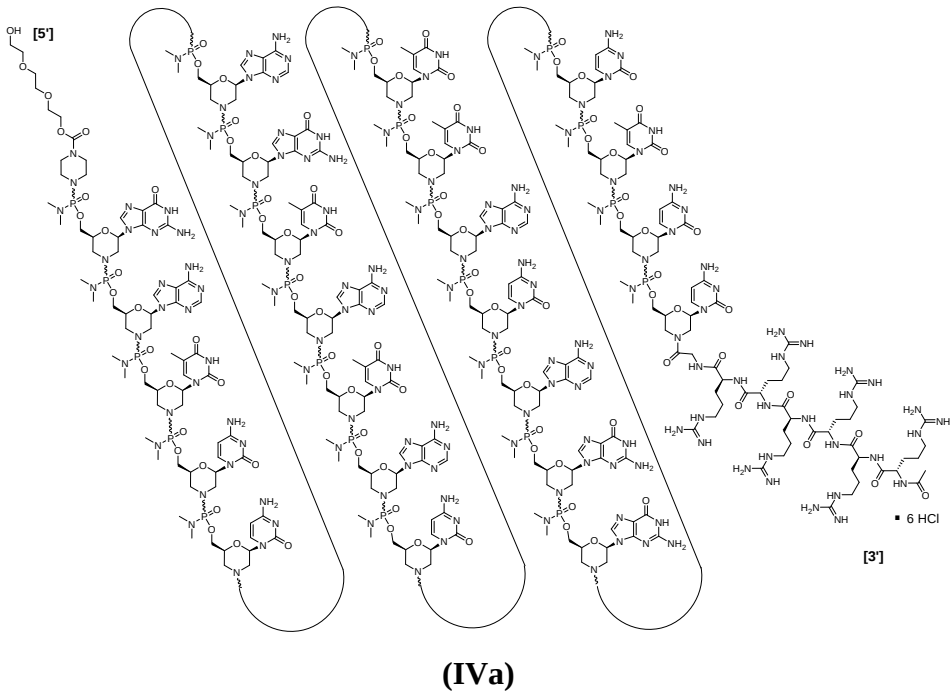
donde cada **Nu** de 1 a **n** y de 5’ a 3’ corresponde a las nucleobases de una de las siguientes:

Sitio de hibridación	Secuencia dirigida [5’ a 3’]	SEQ ID NO:
H50D(+04-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG C	SEQ ID NO: 1
H50D(+07-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	SEQ ID NO: 2
H50D(+07-16)	GAT CCA GTA TAC TTA CAG GCT CC	SEQ ID NO: 3
H50D(+07-17)	GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	SEQ ID NO: 4

H50A(-19+07)	ACT TCC TCT TTA ACA GAA AAG CAT AC	SEQ ID NO: 5
H50D(+07-15)	ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC C	SEQ ID NO: 6
H50A(-02+23)	GAG CTC AGA TCT TCT AAC TTC CTC T	SEQ ID NO: 7
H50D(+06-18)	GGG ATC CAG TAT ACT TAC AGG CTC	SEQ ID NO: 8
H50D(+07-20)	ATG GGA TCC AGT ATA CTT ACA GGC TCC	SEQ ID NO: 9

donde A es , C es , G es  y T es , y el -OH distal de fórmula (IV) está opcionalmente unido a un péptido que penetra en las células.

23. El oligómero antisentido de la Reivindicación 22, donde cada **Nu** de 1 a **n** y de 5' a 3' de Fórmula (IV) corresponde a la SEQ ID NO: 3.
24. El oligómero antisentido de la Reivindicación 22, donde el oligómero antisentido es acorde a la estructura de la Fórmula (IVa)



25. Una composición farmacéutica que comprende un oligómero antisentido de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y un portador farmacéuticamente aceptable.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- Se eliminan las Reivindicaciones 26 a 29.