

**ELSUNERSEN / PRAX-222 PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS
RELACIONADOS CON SCN2A**

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos núm. 63/689297, presentado el 30 de agosto, 2024; Solicitud de patente provisional de Estados Unidos núm. 63/686359, presentado el 23 de agosto, 2024; Solicitud de patente provisional de Estados Unidos núm. 63/672118, presentado el 16 de julio, 2024; Solicitud de patente provisional de Estados Unidos núm. 63/651681, presentado el 24 de mayo, 2024; Solicitud de patente provisional de Estados Unidos núm. 63/604103, presentado el 29 de noviembre, 2023; Solicitud de patente provisional de los EE. UU. núm. 63/542017, presentado el 2 de octubre, 2023; y la solicitud de patente provisional de Estados Unidos núm. 63/538713, presentado el 15 de septiembre, 2023. El contenido completo de cada una de las solicitudes anteriores se incorpora en la presente descripción mediante referencia.

15 **ANTECEDENTES**

 El gen humano SCN2A codifica la proteína SCN2A humana, la subunidad alfa-1 del canal de sodio activado por voltaje NaV1.2. Las mutaciones en la SCN2A se asocian con una variedad de enfermedades y trastornos del neurodesarrollo e intelectuales, como las encefalopatías epilépticas y del desarrollo (DEE), incluida la encefalopatía epiléptica de inicio temprano de la convulsión (EE), la encefalopatía epiléptica de inicio tardío de la convulsión y las crisis neonatales-infálticas familiares benignas (BFNIS). Las mutaciones en SCN2A también se asocian con discapacidad intelectual (ID) y/o trastorno del espectro autista (ASD), con o sin convulsiones (Wolff, M., *et al.*, 2019, *Epilepsia* 60, S59-S67; Sanders, S., *et al.*, 2018, *Trends in Neurosciences* 41, 442-456; Wolff, M., *et al.*, 2017, *Brain* 140, 1316-1336). Los DEE incluyen una amplia gama de enfermedades que incluyen DEE neonatales e infantiles tempranos, por ejemplo, el síndrome de Ohtahara y la epilepsia con crisis focales migratorias de la infancia

(EIMFS); DEE infantil y de la infancia, por ejemplo, el síndrome de West y el síndrome de Lennon-Gastaut; Síndrome de Dravet; Epilepsias generalizadas idiopáticas/genéricas (IGE/GGE); Epilepsia del lóbulo temporal; Epilepsia astática mioclónica (MAE); Migración parcial de la epilepsia de la infancia (MMPSI); y las migrañas hemipléjicas familiares, con o sin epilepsia (Wolff, M., *et al.*, 2019; Harkin, L.A., *et al.*, 2007, *Cerebro* 130, 843-852; Escayg, A., *et al.*, 2010, *Epilepsia* 51, 1650-1658; E/S Miller, *et al.*, 29 de noviembre de 2007 [Actualizado el 18 de abril de 2019]. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, *et al.*, editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): Universidad de Washington, Seattle; 1993-2020. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1318/).

Los síntomas y las características asociadas con los DEE incluyen convulsiones, hipotonía, trastornos de integración sensitiva, retrasos y disfunciones del desarrollo motor, disfunciones intelectuales y cognitivas, disfunciones del movimiento y del equilibrio, disfunciones visuales, retraso en el habla y el lenguaje, trastornos gastrointestinales, retrasos en el neurodesarrollo, problemas del sueño y muerte repentina e inesperada en la epilepsia. Las crisis epilépticas incluyen crisis epilépticas focales, clónicas, tónicas y clónicas generalizadas, crisis epilépticas prolongadas (a menudo duran más de 10 minutos) y crisis epilépticas frecuentes (por ejemplo, crisis epilépticas, mioclónicas, de ausencia, focales, de obtundación y tónicas) (Guzzetta, F., 2011, *Epilepsia* 52:S2, 35-38; Anwar *et al.*, 2019, *Cureus* 11, e5006, Wolff *et al.*, 2019). Los síntomas y las características asociadas con la ID y el ASD incluyen retrasos en el desarrollo motor, retraso en los hitos sociales y del lenguaje, acciones repetitivas, movimientos orales descoordinados, trastornos gastrointestinales, problemas del sueño y convulsiones (Wolff *et al.*, 2019).

Actualmente, no hay opciones aceptables para tratar los DEE, como EE, EE de inicio tardío y BFNIS; y para tratar la ID y el ASD. Por lo tanto, es un objeto en la presente descripción proporcionar métodos para el tratamiento de tales enfermedades y trastornos.

COMPENDIO

En un aspecto, descrito en la presente descripción es un método para reducir la frecuencia de las convulsiones experimentadas por un sujeto con un trastorno relacionado a SCN2A, dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto oligomérico, en donde: el trastorno relacionado a SCN2A es causado por una

5 mutación de ganancia de función en el gen SCN2A; el compuesto oligomérico comprende un gapmer de MOE 6-10-4 que tiene una secuencia (de 5' a 3') de CCACGACATATTTTCTACA (SEQ ID NO: 3); en donde cada uno de los nucleósidos 1-6 y 17-20 (de 5' a 3') son nucleósidos 2'-MOE y cada uno de los nucleósidos 7-16 son 2'- β -D-desoxinucleósidos; en donde los

10 enlaces internucleósidos entre los nucleósidos 2 a 3, 3 a 4, 4 a 5, 5 a 6, 6 a 7, y 17 a 18 son enlaces internucleósidos fosfodiéster, los enlaces internucleósidos entre los nucleósidos 1 a 2, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 10 a 11, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 16 a 17, 18 a 19, y 19 a 20 son enlaces internucleósidos de fosforotioato; y cada citosina es una citosina 5-metil.

En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra en una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg. En algunas modalidades, el compuesto

15 oligomérico se administra en una dosis de 0,1 mg, aproximadamente 0,2 mg, aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,4 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,6 mg, aproximadamente 0,7 mg, aproximadamente 0,8 mg, aproximadamente 0,9 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4 mg,

20 aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg o aproximadamente 20 mg. En algunas

25 modalidades, el compuesto oligomérico se administra a una dosis de aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente

2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 12 mg o aproximadamente 15 mg. En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra en una dosis de aproximadamente 1 mg. En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra en una dosis de aproximadamente 8 mg.

En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra a una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 8 mg, p. ej., aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg o aproximadamente 8 mg. En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra en una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 8 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg o aproximadamente 8 mg, cada 2 a 6 semanas, por ejemplo, cada 2 semanas, cada 3 semanas, cada 4 semanas, cada 5 semanas o cada 6 semanas. Los intervalos entre las administraciones pueden ser aproximados y pueden variar según el criterio médico y/o las indicaciones clínicas, como por ejemplo, el viaje del paciente, la disponibilidad de personal médico y el fármaco, la enfermedad o el evento adverso en un paciente.

En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra a una dosis total de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 30 mg durante aproximadamente 20-25 semanas, p. ej., aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 22,5 mg, aproximadamente 25 mg o aproximadamente 30 mg durante 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas o 25 semanas. En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra a una dosis total de aproximadamente 22,5 mg durante 23 semanas.

En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra una vez al mes. En otras modalidades, el compuesto oligomérico se administra más de una vez por mes. En modalidades adicionales, el compuesto oligomérico se administra una vez cada dos, tres, cuatro, cinco, o seis meses, o una vez por año.

5 En algunas modalidades, las convulsiones se seleccionan del grupo que consiste en convulsiones motoras focales, convulsiones tónicas, convulsiones tónico-clónicas generalizadas y convulsiones mioclónicas.

En algunas modalidades, la administración del compuesto oligomérico resulta en una disminución en la cantidad promedio de convulsiones diarias experimentadas por el sujeto en
10 un período de 28 días, en comparación con la cantidad promedio de convulsiones diarias experimentadas por el sujeto antes de la administración del compuesto oligomérico.

En algunas modalidades, la administración del compuesto oligomérico da como resultado una reducción en la cantidad de crisis epilépticas experimentadas por el sujeto en un período de 28 días en al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al
15 menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 55 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, o al menos
20 aproximadamente 95 %, en comparación con la cantidad de convulsiones experimentadas por el sujeto antes de la administración del compuesto oligomérico.

En un aspecto, descrito en la presente descripción es un método para tratar a un sujeto con un trastorno relacionado a SCN2A, dicho método comprende administrar a dicho sujeto un
25 compuesto oligomérico a una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg, en donde: el trastorno relacionado a SCN2A es causado por una mutación de ganancia de función

en el gen SCN2A; el compuesto oligomérico comprende un gapmer de MOE 6-10-4 que tiene una secuencia (de 5' a 3') de CCACGACATATTTTCTACA (SEQ ID NO: 3); cada uno de los nucleósidos 1-6 y 17-20 (de 5' a 3') son nucleósidos 2'-MOE y cada uno de los nucleósidos 7-16 son 2'-β-D-desoxinucleósidos; los enlaces internucleósidos entre los nucleósidos 2 a 3, 3 a 4, 4 a 5, 5 a 6, 6 a 7, y 17 a 18 son enlaces internucleósidos fosfodiéster, los enlaces internucleósidos entre los nucleósidos 1 a 2, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 10 a 11, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 16 a 17, 18 a 19, y 19 a 20 son enlaces internucleósidos de fosforotioato; y cada citosina es una citosina 5-metil.

En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra en una dosis de 0,1 mg, aproximadamente 0,2 mg, aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,4 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,6 mg, aproximadamente 0,7 mg, aproximadamente 0,8 mg, aproximadamente 0,9 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg o aproximadamente 20 mg. En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra a una dosis de aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 12 mg o aproximadamente 15 mg. En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra en una dosis de aproximadamente 1 mg. En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra en una dosis de aproximadamente 8 mg.

En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra aproximadamente una

vez al mes. En otras modalidades, el compuesto oligomérico se administra con más frecuencia que aproximadamente una vez por mes. En otras modalidades, el compuesto oligomérico se administra aproximadamente una vez cada dos, tres, cuatro, cinco, o seis meses, o una vez por año.

5 En algunas modalidades, la administración del compuesto oligomérico resulta en una disminución en la frecuencia de las convulsiones experimentadas por el sujeto, en comparación con la frecuencia de las convulsiones experimentadas por el sujeto antes de la administración del compuesto oligomérico.

10 En algunas modalidades, la administración del compuesto oligomérico resulta en una reducción en la cantidad promedio de convulsiones diarias experimentadas por el sujeto en un período de 28 días, en comparación con la cantidad promedio de convulsiones diarias experimentadas por el sujeto en un período de 28 días antes de la administración del compuesto oligomérico.

15 En algunas modalidades, la administración del compuesto oligomérico da como resultado una reducción en la cantidad de crisis epilépticas experimentadas por el sujeto en un período de 28 días en al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 55 %, 20 al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 % o al menos aproximadamente 85 %, en comparación con la cantidad de convulsiones experimentadas por el sujeto antes de la administración del compuesto oligomérico.

25 En algunas modalidades, la administración del compuesto oligomérico resulta en un aumento en la cantidad de días sin convulsiones experimentado por el sujeto, en comparación con la cantidad de días sin convulsiones experimentados por el sujeto antes de la

administración del compuesto oligomérico.

En algunas modalidades, la administración del compuesto oligomérico resulta en un aumento en la cantidad de días sin convulsiones en un período de tiempo experimentado por el sujeto, en comparación con la cantidad de días sin convulsiones experimentados por el sujeto en el mismo período de tiempo antes de la administración del compuesto oligomérico.

En algunas modalidades, la administración del compuesto oligomérico resulta en un aumento del % de días sin crisis epilépticas por período de 28 días experimentado por el sujeto, en comparación con el % de días sin crisis epilépticas por período de 28 días experimentado por el sujeto antes de la administración del compuesto oligomérico.

En algunas modalidades, las convulsiones se seleccionan del grupo que consiste en convulsiones motoras focales, convulsiones tónicas, convulsiones tónico-clónicas generalizadas y convulsiones mioclónicas.

En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el sujeto tiene entre 2 y 18 meses de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene entre 0 y 24 meses de edad. En algunas modalidades, el sujeto es un recién nacido. En algunas modalidades, el recién nacido es un recién nacido prematuro. En algunas modalidades, el recién nacido tiene bajo peso al nacer con o sin prematuridad.

En algunas modalidades, el trastorno relacionado con SCN2A se denomina encefalopatía epiléptica y del desarrollo asociada a SCN2A (SCN2A DEE). En algunas modalidades, el trastorno relacionado a SCN2A es la encefalopatía epiléptica (EE) de aparición temprana de la convulsión.

En algunas modalidades, la mutación de ganancia de función en el gen SCN2A se selecciona del grupo que consiste en L210Q, A263V, E430A, R1882Q, G879R, Q1479H, V423L, G1593R, K1502N, V1601L, G211D, S1780I, D343H y A1329D. En algunas modalidades, la mutación de ganancia de función es A1329D.

En algunas modalidades, el compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido

modificado representado por la siguiente notación química:

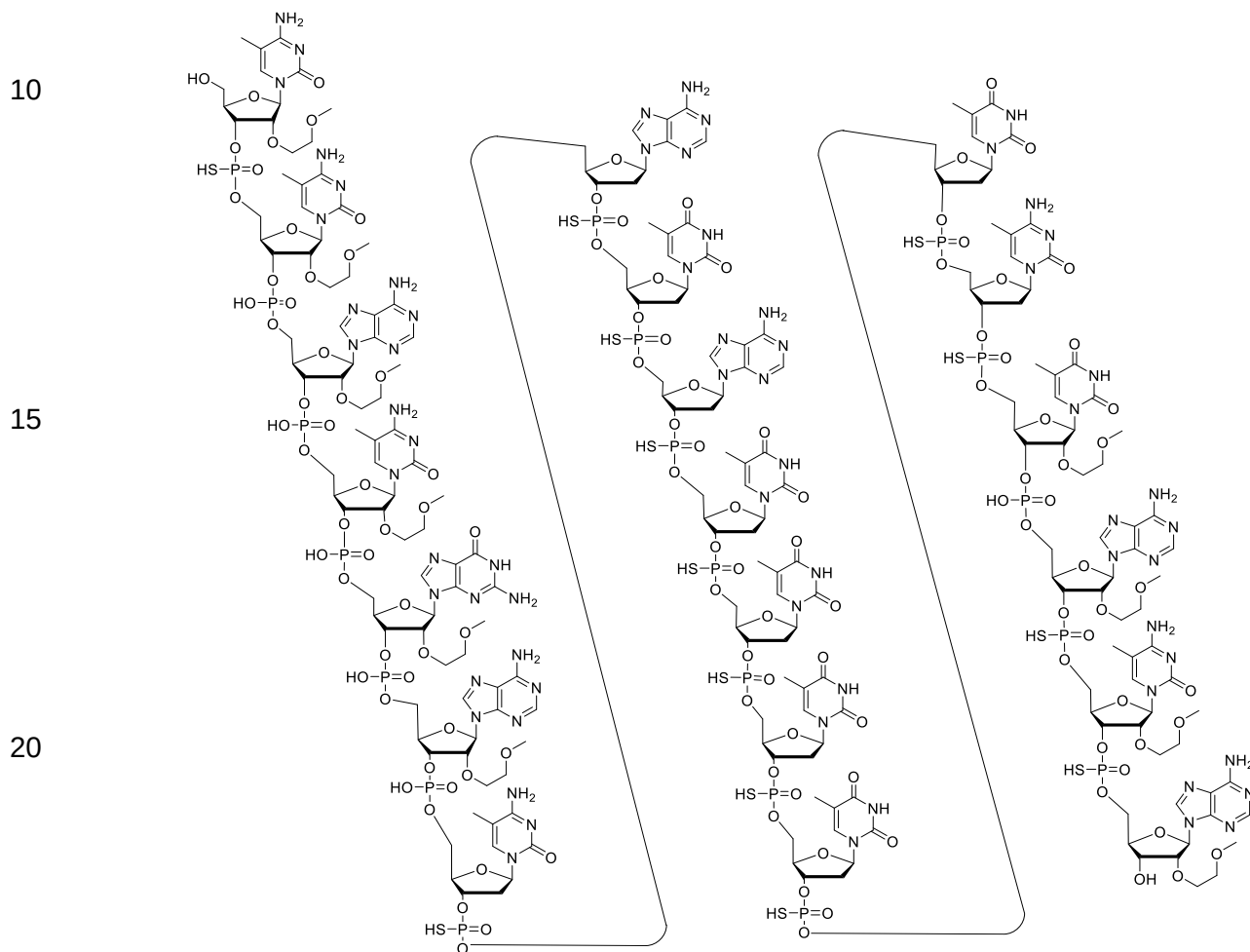
mCesmCeoAeomCeoGeoAeomCdsAdsTdsAdsTdsTdsTdsTdsTdsmCdsTeoAesmCesAe (SEQ

ID NO: 3), en donde: A = una nucleobase de adenina, mC = una nucleobase de 5-metilcitosina,

G = una nucleobase de guanina, T = una nucleobase de timina, e = una entidad de azúcar 2'-

5 MOE, d = una entidad de azúcar 2'-β-D-desoxirribosil, s = un enlace internucleósido de fosforotio e internucleósido.

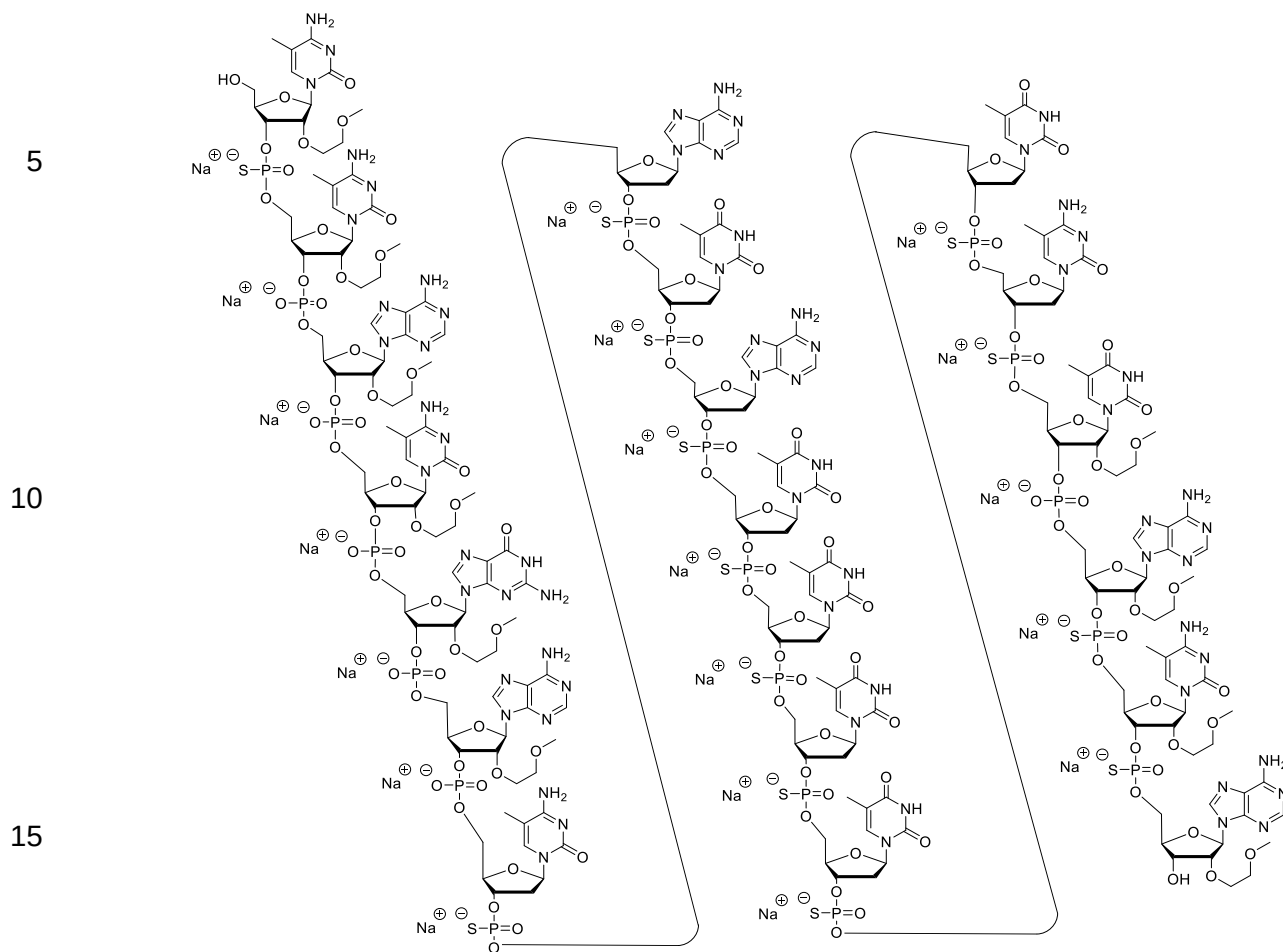
En algunas modalidades, el compuesto oligomérico es un oligonucleótido modificado representado por la siguiente estructura química:



(SEQ ID NO: 3) o una sal de esta.

En algunas modalidades, el oligonucleótido modificado es una sal de sodio o una sal de potasio. En algunas modalidades, el oligonucleótido modificado es una sal de sodio.

En algunas modalidades, el oligonucleótido modificado representado por la siguiente estructura química:



(SEQ ID NO: 3).

En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra como una parte de una composición farmacéutica que comprende el compuesto oligomérico y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el diluyente farmacéuticamente aceptable es CSF artificial (aCSF) o solución salina amortiguada con fosfato (PBS). En algunas modalidades, el diluyente farmacéuticamente aceptable es aCSF.

En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra intratecalmente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Figura 1** es un esquema que ilustra la dosificación de los sujetos en el ensayo

clínico.

La **Figura 2** es un gráfico de barras que muestra la mediana del cambio en las crisis epilépticas frente al inicio a los 28 días después de 3 dosis.

La **Figura 3** es un gráfico de barras que muestra el % de día sin convulsiones por período de dosificación, calculado como la cantidad de convulsiones durante la cantidad de días entre dosis, por paciente, después de 3 dosis.

La **Figura 4, Panel A**, es un diagrama de cajas que muestra la frecuencia diaria de las convulsiones por período de administración (28 días) para el sujeto 2001 después de 3 dosis.

La **Figura 4, Panel B** es un diagrama de cajas que muestra la frecuencia diaria de las crisis por período de administración (28 días) para el sujeto 2002 después de 3 dosis.

La **Figura 4, Panel C**, es un diagrama de cajas que muestra la frecuencia diaria de las convulsiones por período de administración (28 días) para el sujeto 2003 después de 3 dosis.

La **Figura 4, Panel D**, es un diagrama de cajas que muestra la frecuencia diaria de las convulsiones por período de administración (28 días) para el sujeto 2004 después de 3 dosis.

La **Figura 5, Panel A**, es un gráfico que muestra la frecuencia diaria de las convulsiones por período de dosis para el sujeto 2001 después de 3 dosis.

La **Figura 5, Panel B**, es un gráfico que muestra la frecuencia diaria de las convulsiones por período de dosis para el sujeto 2002 después de 3 dosis.

La **Figura 5, Panel C**, es un gráfico que muestra la frecuencia diaria de las convulsiones por período de dosis para el sujeto 2003 después de 3 dosis.

La **Figura 5, Panel D**, es un gráfico que muestra la frecuencia diaria de las convulsiones por período de dosis para el sujeto 2004 después de 3 dosis.

La **Figura 6, Panel A**, es un gráfico de barras que muestra la media y la mediana del cambio con respecto al inicio en la frecuencia de las convulsiones en cuatro sujetos. Los resultados representan la reducción porcentual general con respecto al inicio observada durante cuatro períodos de 28 días para 4 sujetos.

La **Figura 6, Panel B** es un gráfico de barras que muestra la media y la mediana del cambio porcentual relativo con respecto al inicio en los días sin crisis epilépticas para 4 sujetos. Los resultados representan el aumento porcentual relativo general en la proporción de días sin crisis epilépticas para 4 sujetos.

5 La **Figura 7, Panel A** muestra los trazados representativos de aEEG en el sujeto que muestran un patrón típico de dientes de sierra similar al estado de EEG en la semana uno.

La **Figura 7, Panel B** muestra los trazados representativos de aEEG en el sujeto que demuestran la reducción de las convulsiones después de varias dosis de carga de fenitoína (flecha) en la semana tres.

10 La **Figura 7, Panel C** muestra los seguimientos representativos de aEEG que demuestran que la reducción de las convulsiones no fue sostenible ya que el patrón de estado reapareció incluso cuando los niveles de fenitoína fueron de $> 40 \mu\text{g/ml}$. Las crisis epilépticas fueron sublingües o motoras.

15 La **Figura 8, Panel A** muestra vistas laterales e intracelulares de la estructura 3D de Nav1.2 que resalta el residuo A1329 en el enlazador intracelular entre los segmentos transmembrana S4 y S5 en el dominio III (S4-5_{DIII}). También se indican los cuatro dominios (DI-DIV), la puerta de inactivación y la subunidad $\beta 2$.

20 La **Figura 8, Panel B** muestra vistas ampliadas de la región S4-5_{DIII}, antes y después de la mutagénesis in silico (superior, WT; inferior, A1329D). Es probable que la interacción D1329-F1489 afecte la unión del motivo de inactivación de IFM a su cavidad del receptor, lo que provoca una inactivación demorada y corriente persistente.

La **Figura 9, Panel A** muestra las relaciones entre la densidad y el voltaje de la corriente de sodio (I_{Na}) (protocolo de voltaje de inserción). A la izquierda se muestran los seguimientos representativos de I_{Na} .

25 La **Figura 9, Panel B** muestra las relaciones de voltaje entrante persistente de I_{Na} . A la izquierda se muestran los rastros representativos de I_{Na} generados por las despolarizaciones de

-10 mV.

La **Figura 9, Panel C** muestra la dependencia de la activación del voltaje.

La **Figura 9, Panel D** muestra la dependencia del voltaje de inactivación.

La **Figura 9, Panel E** muestra la dependencia del curso temporal de la inactivación de

5 I_{Na} en el potencial de membrana. A la izquierda se muestran los trazos representativos de I_{Na} WT y A1329D generados por voltajes de -25 mV y -5 mV.

La **Figura 9, Panel F** muestra las relaciones de entrada-salida para la variante WT y A1329D.

10 La **Figura 10, Panel A** muestra el curso clínico del paciente, incluidos los SCB en dosis altas y la introducción del régimen de dosificación del Compuesto 1. Se muestra la reducción asociada en la frecuencia de las convulsiones (abajo).

La **Figura 10, Panel B** es un gráfico de barras que muestra la cantidad de convulsiones por hora por nivel de medicamento de fenitoína (PHT) y carbamazepina (CBZ). Se administró un total de siete dosis intratecales del Compuesto 1 (30,5 mg de dosis total).

15 La **Figura 10, Panel C** muestra los seguimientos de aEEG 1 día antes de la primera administración del Compuesto 1 que muestra la frecuencia máxima de convulsiones (*estado epiléptico*).

La **Figura 10, Panel D** muestra trazas de aEEG 1 semana después de la primera administración del Compuesto 1.

20 La **Figura 10, Panel E** muestra trazas de aEEG 7 semanas después de la primera administración del Compuesto 1.

La **Figura 10, Panel F** muestra trazas de aEEG 10 semanas después de la primera administración del Compuesto 1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 Definiciones

Como se usa en la presente descripción, los términos “aproximadamente” y

“aproximadamente” se refieren a un valor que está dentro del 10 % por encima o por debajo del valor que se describe.

Como se usa en la presente descripción, el término “SCN2A” se refiere a Na_v1.2, la subunidad alfa de un canal de sodio activado por voltaje que se expresa en el cerebro, que
 5 tiene una secuencia de aminoácidos de cualquier fuente de vertebrados o mamíferos, que incluye, pero no se limita a, seres humanos, bovinos, pollos, roedores, ratas, porcinos, ovinos, primates, monos, y cobayos especificados de otra manera. La SCN2A puede, en algunas modalidades, incluir una o más mutaciones que conducen a enfermedades neurológicas tales como encefalitis epiléptica. La SCN2A está codificada por el gen SCN2A. En determinadas
 10 modalidades, SCN2A es una SCN2A humana representada por la SEQ ID NO: 1 como se describe en la presente descripción.

Los números de acceso ilustrativos para la transcripción del ARNm de SCN2A humana y la proteína SCN2A humana se detallan a continuación:

Transcripción del ARNm de SCN2A: NM_001040142.2 (SEQ ID NO: 4;

15 aacagacattgggtaccatcgaatgactgtcagaacagaaagctaaggcaaaggaggaggatgctgtggtcatcctttctgttttttc
 ttcttaatgaggatagagcacatgtgagattttacttttactccagtaaaaattctgaagaattgcattggagactgttatattcaacacat
 acgtggattctgtgttatgattacattttctttatttcagcactttcttatgcaaggagctaaacagtgattaaaggagcaggatgaaaagat
 ggcacagtcagtgctggtaccgccaggacctgacagcttccgcttcttaccagggaatcccttgctgctattgaacaacgcattgcaga
 agagaaagctaagagacccaaacaggaacgcaaggatgaggatgatgaaaatggcccaaagccaaacagtgacttggaagca
 20 ggaaaatctcttccattttatggagacattcctccagagatggtgtcagtgcccctggaggatctggaccctactatatcaataagaa
 aacgtttatagtattgaataaagggaaagcaatctctcgattcagtgccaccctgccctttacattttaactccctcaaccctattagaaa
 attagctattaagattttggtacattctttattcaatatgctcattatgtgcacgattcttaccactgtgtatttatgaccatgagtaaccctcca
 gactggacaaagaatgtggagtatacctttacaggaatttatactttgaatcacttattaaaataacttgcaaggggctttgtttagaagattt
 cacattttacgggatccatggaattggttgatttcacagtcattactttgcatatgtgacagagttgtggacctgggcaatgtctcagcgt
 25 tgagaacattcagagttctccgagcattgaaaacaatttcagtcattccaggcctgaagaccattgtgggggccctgatccagtcagtgga
 agaagctttctgatgtcatgatcttgactgtgttctgtctaagcgtgtttgctgctaataaggattgcagttgttcatgggcaacctacgaaataa

atgtttgcaatggcctccagataattcttctttgaaataaataatcacttccttcttaacaattcattggatgggaatggtactactttcaatag
 gacagtgagcatatttaactgggatgaatatattgaggataaaagtcacttttatttttagaggggcaaaatgatgctctgctttgtggcaa
 cagctcagatgcaggccagtgctcctgaaggatacatctgtgtgaaggctggtagaaccccaactatggctacacgagctttgacacc
 tttagtgggcctttttgtccttatttcgtctcatgactcaagacttctgggaaaacctttatcaactgacactacgtgctgctgggaaaacgta
 5 catgataattttgtgctggtcatttcttgggctcattctatctaataaatttgatcttggtgtggtggccatggcctatgaggaacagaatcag
 gccacattggaagaggctgaacagaaggaagctgaatttcagcagatgctcgaacagttgaaaaagcaacaagaagaagctcag
 gcggcagctgcagccgcatctgctgaatcaagagacttcagtgggtgctggtgggataggagtttttcagagagtcttcagtagcatcta
 agttgagctccaaaagtgaaaaagagctgaaaaacagaagaaagaaaaagaaacagaaagaacagctctggagaagaagaga
 aaaatgacagagtccgaaaatcggaatctgaagacagcataagaagaaaaggtttccgttttccttggaaggaagtaggctgacat
 10 atgaaaagagattttcttctccacaccagtccttactgagcatccgtggctcccttttctccaagacgcaacagtagggcgagcctttc
 agcttcagaggtcgagcaaaggacattggctctgagaatgactttgctgatgatgagcacagcacctttgaggacaatgacagccga
 agagactctctgttcgtgccgcacagacatggagaacggcgccacagcaatgtcagccaggccagccgtgcctccaggggtgctccc
 catcctgcccataatgggaagatgcatagcgctgtggactgcaatggtgtggtctccctggtcggggggcccttctaccctcacatctgct
 gggcagctcctaccagagggcacaactactgaaacagaaataagaaagagacgggtccagttcttatcatgtttccatggattattgga
 15 agatcctacatcaaggcaaagagcaatgagtatagccagatatttgaccaacaccatggaagaactgaagaatccagacagaaat
 gccaccatgctggtataaatttgctaatatgtgtttgatttgggactgttgtaaaccatggtaaagggtgaaacaccttgtaacctggtgt
 aatggacccatttgtgacctggccatcaccatctgcattgtcttaatacactcttcatggctatggagcactatcccatgacggagcagt
 tcagcagtgactgtctgttgaaacctgggtcttcacagggatcttcacagcagaaatgtttctcaagataaattgcatggatccatattatt
 actttcaagaaggctggaatattttgatggtttattgtgagccttagtttaatggaacttggttggcaaatgtggaaggattgtcagttctcc
 20 gatcattccggctgctccgagttttcaagttggcaaaatcttgccaactctaaatatgctaattaagatcattggcaattctgtggggctc
 taggaaacctcaccttggtattggccatcatcgcttcttattttgctgtggtcggcacatgcagctctttggaagagctacaaagaatgtgtctg
 caagattccaatgattgtgaactccacgctggcacatgcacatgacttttccactcctcctgatcggtgtccgctgctgtgtggagagt
 gatagagaccatgtgggactgtatggaggtcgctggccaaaccatgtgccttactgtcttcatgatggtcatggtgattggaatctagt
 gttctgaacctcttctggccttgctttgagttccttcagttctgacaatctgtgctccactgatgatgataacgaaatgaataatctccagatt
 25 gctgtgggaaggatgcagaaaggaatcgattttgttaaaagaaaaatacgtgaattattcagaaagcctttgttaggaagcagaaag
 ctttagatgaaattaaaccgcttgaagatctaataataaaaaagacagctgtatttccaaccataccaccatagaaataggcaaga

cctcaattatctcaaagacggaaatggaactactagtggcataggcagcagtgtagaaaaatgtcgtggatgaaagtgattacatgt
 cattataaacaaccctagcctcactgtgacagtaccaattgctgttgagaatctgactttgaaaattaaatactgaagaattcagcag
 cgagtcagatatggaggaaaagcaaagagaagctaaatgcaactagttcatctgaaggcagcacgggtgatattggagctcccgccg
 agggagaacagcctgaggtgaacctgaggaatccctgaacctgaagcctgtttacagaagactgtgtacggaagttcaagtgtgt
 5 cagataagcatagaagaaggcaaagggaaactctggtggaatttgaggaaaacatgctataagatagtgagcacaattggttcga
 aaccttcattgtctcatgattctgctgagcagtggggctctggccttgaaagatatatacattgagcagcgaaaaaccattaagaccatgt
 tagaatatgctgacaaggtttcacttacatattcattctggaaatgctgctaaagtgggtgcatatgggtttcaagtgtattttaccaatgcct
 ggtgctggctagacttctgattgttgatgtctcactggtagcttaactgcaaatgccttgggttactcagaactgggtccatcaaaccct
 cagaacactaagagctctgaggccactgagagcttgtcccggttgaaaggaatgaggggtgttgtaaagtctcttttaggagccattcca
 10 tctatcatgaatgtacttctggttctgctgatctttggctaatactcagtatcatgggagtgaaatctcttctgctggcaagttttaccattgtattaatt
 acaccactggagagatgtttgatgaagcgtggtaacaactacagtgagtgcaaagctctcattgagagcaatcaaactgccagggtg
 gaaaaatgtgaaagtaaactttgataacgtaggacttgataatctgtctcacttcaagtagccacgtttaagggatggatggatattatgt
 atgcagctgttgattcacgaaatgtagaattacaaccaagtatgaagacaacctgtacatgtatctttattttgtcatctttatttttgggtc
 attctttacctgaatctttcattgggtgcatcatagataacttcaaccaacagaaaaagaagtttgagggtcaagacattttatgacaga
 15 agaacagaagaaatactacaatgcaatgaaaaaactgggttcaaagaaaccacaaaaaccatacctcgacctgctaacaaattc
 caaggaatggcttttgattttgtaaccaacaagctttgatcatcagcatcatgatcctcatctgccttaacatggtcaccatgatgggtggaa
 accgatgaccagagtcaagaaatgacaaacattctgtactggattaatctgggtgttattgttctgttactggagaatgtgtgctgaaact
 gatctctctcgttactactatttactattggatggaatattttgattttgggtggctcattctctccattgtaggaatgtttctggctgaactgata
 gaaaagtattttgtgccctaccctgttccgagtgatccgtctgccaggattggccgaatcctacgtctgatcaaaggagcaaagggg
 20 atccgcacgctgctctttgctttgatgatgtccctcctgcgtgtttaacatcgccctccttctttcctgggtcatgttcatctacgccatctttggg
 atgtccaattttgcctatgttaagagggaagttgggatcgatgacatgttcaactttgagacctttggcaacagcatgatctgcctgttccaa
 attacaacctctgctggctgggatggattgctagcacctattcttaatagtggaacctccagactgtgacctgacaaagatcacctgga
 agctcagttaaaggagactgtgggaacccatctgttgggattttctttttgtcagttacatcatcatatccttctggtgtgtggaacatgtac
 atcgcggtcatcctggagaacttcagtgttctactgaagaaagtgcagagcctctgagtgaggatgactttgagatgttctatgaggttt
 25 gggagaagtttgatcccgatgcgaccagtttatagagtttgccaaactttctgattttgcagatgcctggatcctcctcttctcatagcaa
 aaccaacaaagtccagctcattgccatggatctgccatgggtgagtggtgaccggatccactgtcttgacatcttattgtctttacaaag

cgtgttttgggtgagagtggagagatggatgcccttgaatacagatggaagagcgattcatggcatcaaaccctccaaagtctcttat
 gagcccattacgaccacgttgaaacgcaaacaagaggaggtgtctgtattattatccagagggcttacagacgctacctctgaagc
 aaaaagttaaaaaggtatcaagtatatacaagaaagacaaaggcaaagaatgtgatggaacacccatcaaagaagatactctcatt
 gataaactgaatgagaattcaactccagagaaaaccgatatgacgccttcaccacgtctccaccctcgtatgatagtgtgaccaaac
 5 cagaaaaagaaaaatttgaaaaagacaaatcagaaaaggaagacaaagggaaagatatcagggaaagtaaaaagtaaaaag
 aaaccaagaattttccattttgtgatcaattgtttacagcccgtgatgggtgatgtgtttgtgtcaacaggactcccacaggaggtctatgcc
 aactgactgtttttacaaatgtatacttaaggtcagtgccctataacaagacagagacctctggtcagcaaactggaactcagtaaaactgg
 agaaatagtatcgatgggaggtttctattttcacaccagctgacactgtctgaagagcagaggcgtaatggctactcagacgatagga
 accaatttaaaggggggaggggaagttaaattttatgtaaattcaacatgtgacacttgataatagtaattgtcaccagtgtttatgtttaac
 10 tgccacacctgccatattttacaaaacgtgtgtgtgaatttatcacttttctttaattcacagggtgtttactattatagtgtactattttgtaaa
 tgggtttgttttggggagaggggattaaagggaggggaattctacatttctctattgtattgtataactggatatattttaaatggaggcatgctg
 caattctcattcacacataaaaaaatcacatcacaaaaggggaagagtttacttctgtttcaggatgttttagattttgaggtgcttaaata
 gctattcgtatttttaaggtgtctcatccagaaaaatttaattgtgcctgtaaatgttccatagaatcacaaagcattaaagagttgtttatttta
 cataaccattaaatgtacatgtatatatgtatatatgtatgtgcgtgtatatacatatatatgtatacacacatgcacacacagagatat
 15 acacataccattacattgtcattcacagtcccagcagcatgactatcacattttgataagtgctcttggcataaaaataaaaaatcctatc
 agtcccttctaagaagcctgaattgacaaaaaacatcccaccaccactttataaaagttgattctgctttatcctgcagtattgttttagccat
 cttctgctcttggaaggttgacatagtatatgtcaatttaaaaaataaaaagctgctttgtaaatagtaattttaccagtggtgcatgtttgag
 caaacaataatgatgatttaagcacactactattgtcatcaaatatgtaccacagtaagtatagtttgcaagctttcaacaggtaatatga
 tgtaattggttcattatagttgaagctgtcactgtcgtcatgtttatcttgctatgctgctgtatcttattcctccactgttcagaagtctaata
 20 gggaagccatatacagtggttaaagtgaagcaaattgttctaccaagacctcattctcatgtcattaagcaataggttcagcaaaca
 ggaagagcttctgtttttattctccaaccttaattgaacactcaatgatgaaaagcccgactgtacaaacatgttgcaagctgcttaaat
 ctgtttaaaatatatggttagagtttctaagaaaatataaatactgtaaaaagttcattttattttttcagcctttgtacgtaaaatgagaa
 attaaaagtatcttcaggtggatgtcacagtcactattgttagtttctgttcttagcacttttaattgaagcacttcacaaaataagaagcaa
 ggactaggatgcagtgtaggtttctgctttttattagtactgtaaactgcacacattcaatgtgaaacaaatctcaaactgagttcaatgtt
 25 tatttgctttcaatagtaatgccttatcattgaaagaggcttaaagaaaaaaaaaatcagctgatactcttggcattgctgaaatccaatgtt
 ccacctagtctttttattcagtaatcatcagtcctttccaatgtttgtttacacagatagatcttattgacccatatggcactagaactgtatcaga

tataatatgggatcccagcttttttctctcccacaaaaccaggtagtgaagttatattaccagttacagcaaaatactttgtgttcacaag
caacaataaatgtagattctttatactgaagctattgacttgtagtgtgttggtgaaatgcatgcaggaaaaatgctgttaccataaagaacg
gtaaaccacattacaatcaagccaaaagaataaagggttcgctttgtttgtatttaattgtgtctttgttctatctttgaaatgccatttaa
ggtagatttctatcatgtaaaaataatctatctgaaaaacaaatgtaaagaacacacattaattactataattcatctttcaatttttcatgga
5 atggaagttaattaagaagagtgtattggataactactttaatattggccaaaaagctagatatggcatcaggtagactagtggaaagtt
acaaaaattaataaaaaattgactaaca),
NM_001040143.2 (SEQ ID NO: 5;
aacagacattgggtaccatcgaatgactgtcagaacagaaagctaaggcaaaggaggaggatgctgtggtcatcctttctgttttttc
ttcttaatgaggatagagcacatgtgagattttactttctactccagtaaaaattctgaagaattgcattggagactgttatattcaacacat
10 acgtggattctgtgttatgattacattttctttatttcaggggtttttctcctttgcttgacacttctctgtcctgacaccttgagaagaaggatgt
gtttgcttaccctccgcatgattgtaaatttctgaggccttccagccatgcagcactcactttctatgcaaggagctaaacagtgatta
aaggagcaggatgaaaagatggcacagtcagtgtgtaccgccaggacctgacagctccgcttctttaccagggaaatcccttgctg
ctattgaacaacgcattgcagaagagaaaagctaagagacccaaacaggaacgcaaggatgaggatgatgaaaatggcccaaag
ccaaacagtgacttgaagcaggaaaatcttccatttattatggagacattcctccagagatgggtgcagtgtcccctggaggatctg
15 gaccctactatatcaataagaaaacgtttatagtattgaataaagggaaagcaatctctcgattcagtgccaccctgcctttacatttt
aactccctcaaccctattagaaaattagctattaagattttgtacattctttattcaatatgctcattatgtgcacgattcttaccactgtgta
ttatgaccatgagtaaccctccagactggacaaagaatgtggagtatacctttacaggaattatactttgaatcacttataaaatacttg
caaggggctttgtttagaagatttcacattttacgggatccatggaattggttgatttcacagtcattacttttgcgtatgtaacagaattgt
aaacctaggcaatgtttcagctcttgaacttcagagtcttgagagctttgaaaactatttctgaattccaggcctgaagaccattgtggg
20 ggccctgatccagtcagtgaagaagctttctgatgtcatgatcttgactgtgttctgtctaagcgtgtttgcgctaataaggattgcagttgtca
tgggcaacctacgaaataaatgtttgcaatggcctccagataattcttctttgaaataaataatcacttccttcttaacaattcattggatgg
gaatggtactactttcaataggacagtgagcatatttaactgggatgaatatattgaggataaaagtcacttttatttttagaggggcaaa
atgatgctctgtttgtggcaacagctcagatgcaggccagtgtcctgaaggatacatctgtgtgaaggctggtagaaccccaactat
ggctacacgagctttgacaccttagttgggcctttttgtccttatttctgtctcatgactcaagacttctgggaaaacctttatcaactgacact
25 acgtgctgctgggaaaacgtacatgatattttgtgctggtcattttctgggctcattctatctaataaattgatcttggctgtggtggccatg
gcctatgaggaacagaatcaggccacattggaagaggctgaacagaaggaagctgaatttcagcagatgctcgaacagttgaaaa

agcaacaagaagaagctcagggcggcagctgcagccgcatctgctgaatcaagagacttcagtggtgctggtgggataggagtttttc
 agagagtttctcagtagcatctaagttgagctccaaaagtgaaaaagagctgaaaaacagaagaaagaaaaagaaacagaaag
 aacagctctggagaagaagagaaaaatgacagagtcggaaaatcggaatctgaagacagcataagaagaaaagggttccgtttttcc
 ttggaaggaagtaggctgacatatgaaaagagattttctctccacaccagtccttactgagcatccgtggctccctttctctcaagacg
 5 caacagtagggcgagcctttcagcttcagaggtcgagcaaaggacattggctctgagaatgactttgctgatgatgagcacagcacc
 tttgaggacaatgacagccgaagagactctctgttcgtgccgcacagacatggagaacggcgccacagcaatgtcagccaggcca
 gccgtgctccagggtgctccccatcctgcccataatgggaagatgcatagcgctgtggactgcaatggtgtggtctccctggctggg
 ggcccttctaccctcacatctgctgggcagctcctaccagagggcacaactactgaaacagaaataagaaagagacgggtccagttctt
 atcatgtttccatggatttattggaagatcctacatcaaggcaaagagcaatgagtatagccagttttgaccaacaccatggaagaac
 10 ttgaagaatccagacagaaatgccaccatgctgggtataaatttgctaatatgtgtttgattgggactgtgttaaaccatggtaaagggtg
 aaacaccttgtaacctggttgtaatggaccatttgttgacctggccatcaccatctgcattgtcttaatacactcttcatggctatggag
 cactatcccatgacggagcagttcagcagtgactgtctgttgaaacctggcttccacagggatcttcacagcagaaatgtttctcaaga
 taattgccatggatccatattattactttcaagaaggctggaatattttgatggttttattgtgagccttagttaatggaactgggttgcaa
 gtggaaggattgtcagttctccgatcattccggctgctccgagtttcaagttggcaaaatctggccaactctaaatatgctaattaagatc
 15 attggcaattctgtgggggctctaggaaacctcaccttggtattggccatcatcgctcttcattttctgtgtggtcggcagctctttggtaa
 gagctacaaagaatgtgtctgcaagattccaatgattgtgaactcccacgctggcacatgcatgacttttccactccttctgatcgtgtt
 ccgctgctgtgtggagagtggatagagaccatgtgggactgtatggaggtcgctggccaaacctgtgccttactgtcttcatgatggt
 catggtgattggaaatctagtggttctgaacctcttctggccttgcttttgagttccttcagttctgacaatcttgctgccactgatgatgataac
 gaaatgaataatctccagattgctgtgggaaggatgcagaaaggaatcgattttgttaaagaaaaatacgtgaattattcagaaagc
 20 cttgttaggaagcagaaagccttagatgaaattaaaccgcttgaagatctaaataataaaaaagacagctgtattccaaccataccac
 catagaaataggcaaagacctcaattatctcaaagacggaaatggaactactagtggcataggcagcagtgtagaaaaatatgctgt
 ggatgaaagtgattacatgtcattataaacaaccctagcctcactgtgacagtaccaattgctgttgagaaatctgactttgaaaatttaa
 atactgaagaattcagcagcgagtcagatatggaggaaagcaaagagaagctaaatgcaactagttcatctgaaggcagcacgggtt
 gatattggagctcccgccgagggaacagcctgaggttgaaacctgaggaatccctgaacctgaagcctgtttacagaagactgtg
 25 tacggaagttcaagtgtgtcagataagcatagaagaaggcaaagggaaactctggtggaatttgaggaaaacatgctataagatag
 tggagcacaattggttcgaaaccttcattgtcttcatgattctgctgagcagtggggctctggccttgaagatatatacattgagcagcga

aaaaccattaagaccatggttagaatatgctgacaaggttttcacttacatattcattctggaaatgctgctaaagtgggtgcatatggtttc
 aagtgtattttaccatgcctgggtgctggctagacttctgattgtgtgactggttagcttaactgcaaagccttgggttactcagaa
 cttggtgccatcaaatccctcagaacactaagagctctgaggccactgagagcttgtcccggttgaaggaatgaggggtgtgttaa
 gctcttttaggagccattccatctatcatgaatgtacttctggttgtctgatctttggctaattcagtatcatgggagtgaatctttgctgg
 5 caagtttaccattgtattaattacaccactggagagatgtttgatgaagcgtggtcaacaactacagtgagtcaaagctctcattgaga
 gcaatcaaactgccaggtggaaaaatgtgaaagtaaactttgataacgtaggacttggatatctgtcttacttcaagtagccacgttaa
 gggatggatggatattatgtatgcagctgttgattcacgaaatgtagaattacaaccaagtatgaagacaacctgtacatgtatctttatt
 tgtcatctttattattttggttcattctttaccttgaatctttcattgggtgtcatcatagataacttcaaccaacagaaaaagaagttggaggtc
 aagacattttatgacagaagaacagaagaataactacaatgcaatgaaaaaactgggttcaaagaaaccacaaaaaccatacc
 10 tcgacctgctaacaaattccaaggaatggtctttgattttgtaaccaacaagctttgatatcagcatcatgatcctcatctgccttaacatg
 gtcaccatgatggtggaaaccgatgaccagagtcaagaaatgacaaacattctgtactggattaatctgggtgtttattgttctgttactgg
 agaatgtgtgctgaaactgatctctcttctgtactactatttactattggatggaatattttgattttggtggtcattctctcattgttaggaat
 gtttctggctgaactgatagaaaagtattttgtgtccctaccctgttccgagtgatccgtcttgcaggattggccgaatcctacgtctgatc
 aaaggagcaaaggggatccgcacgctgtctttgctttgatgatgtccctcctgcgttgttaacatcggcctcctcttttctggtcatgttc
 15 atctacgccatctttgggatgtccaattttgcctatgttaagagggaagttgggatcgatgacatgttcaactttgagacctttggcaacagc
 atgatctgcctgttccaaattacaacctctgtctggctgggatggattgctagcacctatttctaatagtggacctccagactgtgacctga
 caaagatcaccttgaagctcagttaaaggagactgtgggaacccatctgttgggattttctttttgtcagttacatcatcatatccttctgt
 gttgtggtgaacatgtacatcgcggtcatcctggagaacttcagtgttctactgaagaaagtgcagagcctctgagtgaggatgactttg
 agatgttctatgaggtttgggagaagtttgatcccgatcgacccagtttatagagtttgccaaactttctgattttgcagatgccttgatcc
 20 tcctcttctcatagcaaaaccaacaagtcagctcattgccatggatctgccatggtgagtggtgaccggatccactgtcttgacatc
 ttatttgcttttacaagcgtgttttgggtgagagtggagagatggatgcccttgaatacagatggaagagcgattcatggcatcaaacc
 cctccaaagtcttctatgagccattacgaccacgttgaaacgcaaacaagaggaggtgtctgtattattatccagaggggttacaga
 cgctacctcttgaagcaaaaagttaaaaaggatatcaagtataacaagaaagacaaaggcaaagaatgtgatggaacacccatca
 aagaagatactctcattgataaactgaatgagaattcaactccagagaaaaccgatatgacgccttccaccacgtctccaccctcgat
 25 gatagtgtgaccaaaccagaaaaagaaaaatttgaaaaagacaaatcagaaaaggaagacaaagggaaagatatcagggaaa
 gtaaaaagtaaaaagaaaccaagaattttccattttgtgatcaattgtttacagcccgtgatggtgatgtttgtgtcaacaggactccca

caggaggctatgccaaactgactgttttacaaatgtatacttaaggctcagtcctataacaagacagagacctctggtcagcaaactg
 gaactcagtaaactggagaaatagatcgatgggaggtttctatttcacaccagctgacactgctgaagagcagaggcgtaatggct
 actcagacgataggaaccaatttaaaggggggaggggaagttaaattttatgtaaattcaacatgtgacacttgataatagtaattgtca
 ccagtgttatgttttaactgccacacctgccatattttacaaaacgtgtgctgtgaatttatcacttttcttttaattcacagggtgttactattat
 5 atgtgactattttgtaaatgggtgtgtttggggagaggggattaaagggaggggaattctacatttctctattgtattgtataactggatatatt
 taaatggaggcatgctgcaattctcattcacacataaaaaaatcacatcacaaaaggggaagagttacttctgtttcaggatgttttaga
 ttttgagggtgcttaaatactattcgtatttttaaggtgtctcatccagaaaaaatatgtgcctgtaaatgttccatagaatcacaaagcatt
 aaagagttgtttattttacataaccattaaatgtacatgtatatatgtatatatgtatatgtgcgtgtatatacatatatatgtatacacacat
 gcacacacagagatatacacataaccattacattgtcattcacagtcccagcagcatgactatcacattttgataagtgctttggcataa
 10 aataaaaaatcctatcagtcctttctaagaagcctgaattgacaaaaaacatccccaccaccactttataaagttgattctgtttatcct
 gcagttattgttagccatcttctgctcttggttaaggtgacatagtatatgtcaatttaaaaaataaaaagtcgtttgtaaatagtaattttacc
 cagtggtgcatgtttgagcaaaaaaatgatgtttaagcacactacttattgcatcaaatatgtaccacagtaagtatagtttgcaagc
 ttcaacaggtaatatgatgttaattggtccattatagttgaagctgtcactgctgcatgtttatcttgccatgctgctgtatcttattcctccac
 tgttcagaagtctaatatgggaagccatatacagtggttaaagtgaagcaaattgttctaccaagacctattctcatgtcattaagcaat
 15 aggttgacagcaacaaggaagagcttctgtttttattctccaaccttaattgaacactcaatgatgaaaagcccgactgtacaaacat
 gttgcaagctgcttaaatctgtttaaaatatatggttagagttttctaagaaaatataaatactgtaaaaagttcattttattttttcagccttt
 tgtacgtaaaatgagaaattaaagtatcttcagggtggatgtcacagtcactattgttagtttctgttcctagcacttttaattgaagcacttc
 aaaaaataagaagcaaggactaggatgcagtgtaggtttctgctttttattagtagttaaactgacacatttcaatgtgaaacaaatc
 tcaaactgagttcaatgtttattgtcttcaatagtaatgccttatcattgaaagaggcttaaagaaaaaaaaaatcagctgatactcttggc
 20 attgcttgaatccaatgtttccacctagctttttattcagtaatcatcagtcctttccaatgtttgtttacacagatagatcttattgacccatatgg
 cactagaactgtatcagatataatatgggatcccagcttttttctctcccacaaaaccaggtagtgaagttatattaccagttacagcaa
 aatactttgtgtttcacagcaacaataaatgtagattctttatactgaagctattgacttgtagtgtgttggtgaaatgcatgcaggaaaaatg
 ctgttaccataaagaacggtaaacacattacaatcaagccaaaagaataaagggttcgctttgtttttgtatttaattgtgtctttgtttctat
 ctttgaaatgccatttaaaggtagatttctatcatgtaaaaataatctatctgaaaaacaaatgtaaagaacacacattaattactataattc
 25 atctttcaatttttcatggaatggaagttaattaagaagagtgattggataactactttaatattggccaaaaagctagatatggcatcag
 gtagactagtggaaagttacaaaaattaataaaaaattgactaaca),

NM_001371246.1 (SEQ ID NO: 6;

aacagacattgggtaccatcgaatgactgtcagaacagaaagctaaggcaaaggaggaggatgctgtggtcatcctttctgttttttc
 ttcttaatgaggatagagcacatgtgagattttacttttactccagtaaaaattctgaagaattgcattggagactgttatattcaacacat
 acgtggattctgtgttatgatttacattttctttatttcagcactttcttatgcaaggagctaaacagtgattaaaggagcaggatgaaaagat
 5 ggcacagtcagtgctggtaccgccaggacctgacagcttccgcttcttaccagggaatcccttgctgctattgaacaacgcattgcaga
 agagaaagctaagagacccaaacaggaacgcaaggatgaggatgatgaaaatggcccaaagccaaacagtgacttgaagca
 ggaaaatctcttccattttatggagacattcctccagagatggtgtcagtgcccctggaggatctggaccctactatatcaataagaa
 aacgtttatagttatgaataaagggaagcaatctctcgattcagtgccaccctgccctttacattttaactcccttcaaccctattagaaa
 attagctattaagattttggtacattctttattcaatatgctcattatgtgcacgattcttaccactgtgtatttatgaccatgagtaaccctcca
 10 gactggacaaagaatgtggagtatacctttacaggaatttatacttttgaaatcacttattaaaatacttgcaaggggcttttgttagaagattt
 cacatttttacgggatccatggaattggttgatttcacagtcattacttttgcgtatgtaacagaatttgtaaaccctaggcaatgtttcagctct
 tcgaactttcagagtccttgagagctttgaaaactatttctgtaattccaggcctgaagaccattgtgggggcccctgatccagtcagtgaa
 aagctttctgatgtcatgatcttgactgtgttctgtctaagcgtgttgcgctaataaggattgcagttgttcatgggcaacctacgaaataaatg
 ttgcaatggcctccagataattcttctttgaaataaatacacttccttcttaacaattcattggatgggaatggtactactttcaataggac
 15 agtgagcatatttaactgggatgaatatattgaggataaaagtcacttttatttttagaggggcaaaatgatgctctgctttgtggcaacag
 ctcagatgcaggccagtgctcctgaaggatacatctgtgtgaaggctggtagaaaccccaactatggctacacgagctttgacaccttta
 gttgggcctttttgtccttatttctgtctcatgactcaagacttctgggaaaacctttatcaactgacactacgtgctgctgggaaaacgtacat
 gatatttttgtgctggtcattttctgggctcattctatctaataaattgatcttggtgtggtggccatggcctatgaggaaacagaatcaggc
 cacattggaagaggctgaacagaaggaagctgaatttcagcagatgctcgaacagttgaaaaagcaacaagaagaagctcaggc
 20 ggcagctgcagccgcatctgctgaatcaagagacttcagtggtgctggtgggataggagtttttcagagagttcttcagtagcatctaag
 ttgagctccaaaagtgaaaaagagctgaaaaacagaagaaagaaaaagaaacagaaagaacagcttgagaagaagagaaaa
 aatgacagagtcggaaaatcggaatctgaagacagcataagaagaaaagggttccgttttcttgggaaggaagtaggctgacatatg
 aaaagagattttcttctccacaccagtccttactgagcatccgtggctcccttttcttccaagacgcaacagtagggcgagccttttcagc
 ttcagaggctcagcaaaggacattggctctgagaatgactttgctgatgatgagcacagcacctttgaggacaatgacagccgaaga
 25 gactctctgttctgtgccgcacagacatggagaacggcgccacagcaatgtcagccaggccagccgtgctccagggtgctccccatc
 ctgcccataaatgggaagatgcatagcgctgtggactgcaatggtgtggtctccctggtcgggggccccttctaccctcacatctgctggg

cagctcctaccagagggcacaactactgaaacagaaataagaaagagacgggtccagttcttatcatgtttccatggattattggaaga
 tctacatcaaggcaaagagcaatgagtatagccagtatTTTgaccaacaccatggaagaactgaagaatccagacagaaatgcc
 caccatgctgggtataaatttgctaatatgtgttgatttgggactgttgtaaaccatgggttaaagggtgaaacacctgtcaacctgggtgtaat
 ggacccatttgtgacctggccatcaccatctgcattgtctaaatacactcttcatggctatggagcactatcccatgacggagcagttca
 5 gtagtgactgtctgttgaaacctgggtctcacagggatcttcacagcagaaatgtttctcaagataattgccatggatccatattactt
 tcaagaaggctggaatattttgatggttttattgtgagccttagttaatggaacttggttggcaaatgtggaaggattgtcagttctccgatc
 attccggctgctccgagtttcaagttggcaaaactctggccaactctaaatatgctaattaagatcattggcaattctgtgggggctctagg
 aaacctcaccttggtattggccatcatcgtcttcatTTTgctgtggctggcatgcagctcttggtaagagctacaaagaatgtgtctgcaag
 attccaatgatttgaactcccacgctggcacatgcatgacttttccactccttctgatcgtgttccgctgtgtgtggagagtggatag
 10 agaccatgtgggactgtatggaggtcgctggccaaaccatgtgccttactgtcttcatgatggatggtgattggaaatctagtggttctg
 aacctcttctggccttgctttgagttccttcagttctgacaatcttgcctgactgatgataacgaaatgaataatctccagattgtgtg
 ggaaggatgcagaaaggaatcgattttgttaaagaaaaatacgtgaatttattcagaaagcctttaggaagcagaaagctttaga
 tgaaattaaaccgcttgaagatctaaataataaaaaagacagctgtatttccaaccataccaccatagaaataggcaaagacctcaat
 tatctcaaagacggaaatggaactactagtggcataggcagcagtgtagaaaaatatgtcgtggatgaaagtgttaccatgtcattat
 15 aaacaaccctagcctcactgtgacagtaccaattgctgttggagaatctgactttgaaaatttaataactgaagaattcagcagcgagtc
 agatatggaggaaagcaaagagaagctaaatgcaactagttcatctgaaggcagcacggttgatattggagctcccgccgagggga
 gaacagcctgaggttgaacctgaggaatccctgaacctgaagcctgtttacagaagactgtgtacggaagttcaagtgtgtcagata
 agcatagaagaaggcaaagggaaactctggtggaatttagggaaaacatgctataagatagtggagcacaattggttcgaaaccttc
 attgtctcatgattctgtgagcagtggggctctggccttgaagatatatacattgagcagcgaataaccattaagaccatgttagaata
 20 tgctgacaaggttttacttacatattcattctggaaatgctgctaaagtgggttgcataatggtttcaagtgtatttaccatgcctgggtgctg
 gctagacttctgattgttgatgtctcactggtagcttaactgcaaatgccttgggttactcagaacttgggtccatcaaatccctcagaac
 actaagagctctgaggccactgagagcttgtcccgttgaaggaatgagggtgtgttaaagtctctttaggagccattccatctatcat
 gaatgtacttctggttctgtatctttggctaatactcagtatcatgggagtgaaatctcttctgtggcaagtttaccattgtattaattacacca
 ctggagagatgtttgatgtaagcgtggtcaacaactacagtgagtgaagctctcattgagagcaatcaaactgccagggtggaaaa
 25 atgtgaaagtaaactttgataacgtaggacttggatatctgtcttacttcaagtagccacgtttaagggtggtggtatattatgtatgcag
 ctgttgattcacgaaatgtagaattacaaccaagtatgaagacaacctgtacatgtatctttttgtcatctttatttttgggttcattcttta

ccttgaatcttttcattggtgtcatcatagataacttcaaccaacagaaaaagaagtttggagggtcaagacattttatgacagaagaaca
 gaagaaatactacaatgcaatgaaaaaactgggttcaaagaaaccacaaaaacccatacctcgacctgctaacaattccaagga
 atggtctttgattttgtaaccaacaagctttgatatcagcatcatgatcctcatctgccttaacatggtcaccatgatggtggaaaccgat
 gaccagagtcaagaaatgacaaacattctgtactggattaatctggtgtttattgttctgttactggagaatgtgtgctgaaactgatctctc
 5 ttcgttactactatttcactattggatggaatattttgattttggtggtcattctctccattgtaggaatgttctggctgaactgatagaaaagt
 attttgtgtcccctaccctgttccgagtgatccgtcttgccaggattggccgaatcctacgtctgatcaaaggagcaaaggggatccgcac
 gctgctctttgctttgatgatgtcccttctcggtgtttaacatcggcctccttctttcctggatgttcatctacgccatctttgggatgtccaat
 ttgcctatgttaagaggggaagttgggatcgatgacatgttcaactttgagaccttggcaacagcatgatctgcctgttcaaattacaac
 ctctgctggctgggatggattgctagcacctattcttaatagtggaacctccagactgtgacctgacaaagatcaccttgaagctcagtt
 10 aaaggagactgtgggaacccatctgttgggattttctttttgtcagttacatcatcatatccttctggttgggtgaacatgtacatcgcggt
 catcctggagaacttcagtgttctactgaagaaagtgagagcctctgagtgaggatgactttgagatgttctatgaggtttgggagaa
 gtttgatcccgatgagaccagtttatagagtttgccaaacttctgattttgcagatgccctggatcctcctctctcatagcaaaaacccaac
 aaagtccagctcattgccatggatctgcccaggtgagtggtgaccggatccactgtcttgacatcttattgtctttacaaagcgtgttttg
 gtgagagtggagagatggatgcccttcgaatacagatggaagagcgattcatggcatcaaaccctccaaagtctcttatgagcccat
 15 tacgaccacgttgaaacgcaaacaagaggaggtgtctgtctattattatccagagggcttacagacgctacctctgaagcaaaaagtt
 aaaaagggtatcaagtatatacaagaaagacaaaggcaaagaatgtgatggaacacccatcaaagaagatactctcattgataaaact
 gaatgagaattcaactccagagaaaaccgatatgacgccttcaccacgtctccaccctcgatgatagtgtagcacaaccagaaaa
 agaaaaatttgaaaaagacaaatcagaaaaggaagacaaagggaaagatatcagggaaagtaaaaagtaaaaagaaaccaa
 gaattttccattttgtgatcaattgtttacagcccgtgatggtgatgtgtttgtgtcaacaggactcccacaggaggtctatgccaaactgact
 20 gttttacaaatgtatacttaagggtcagtgccataacaagacagagaccttggtcagcaaactggaactcagtaaactggagaaata
 gtatcgatgggaggtttctattttcacaccagctgacactgctgaagagcagaggcgtaatggctactcagacgataggaaccaattt
 aaaggggggaggggaagttaaattttatgtaaattcaacatgtgacacttgataatagtaattgtcaccagtggttatgtttaactgccaca
 cctgccatattttacaaaacgtgtgtgtgaatttatcattttcttttaattcacagggtgtttactattatgtgactattttgtaaatgggttg
 tgttggggagaggggattaaagggaggggaattctacatttctattgtattgtataactggatatattttaaaggagcatgtgcaattct
 25 cattcacataaaaaaatcacatcacaaaaggggaagagtttacttctgtttcaggatgttttagattttgaggtgcttaaataagctattc
 gtatttttaagggtgtctcatccagaaaaaatatgtgcctgtaaatgttccatagaatcacaaagcattaaagagttgtttttttacataac

ccattaaatgtacatgtatatatgtatatatgtatgtgctgtatatatacatatatatgtatacacacatgcacacacagagatatacacat
 accattacattgtcattcacagtcccagcagcatgactatcacatttttgataagtgctttggcataaaataaaaaatcctatcagtcctt
 ctaagaagcctgaattgacaaaaaacatcccaccaccactttataaagtgattctgctttatcctgcagtattgttagccatcttctgct
 cttggaagggtgacatagtatatgtcaatttaaaaaataaaagtcgtttgtaaatagtaatccaccagtggtgcatgtttgagcaaaca
 5 aaaatgatgatttaagcacactactattgcatcaaatagtaccacagtaagtatagtttgcaagctttcaacaggtaatatgatgtaattg
 gttccattatagttgaagctgtcactgctgcatgtttatctgcctatgctgctgtatcttattcctccactgttcagaagtctaatagggaagc
 catatatcagtggttaaagtgaaagcaaattgttctaccaagacctcattcttcatgtcattaagcaatagggtgcagcaaacaaggaagag
 cttcttgctttttattctccaaccttaattgaacactcaatgatgaaaagcccgactgtacaaacatgttgcaagctgcttaaatctgtttaa
 atatatggtagagtttctaagaaaatataaatactgtaaaaagttcattttattttttcagcctttgtacgtaaaatgagaaataaaag
 10 tatcttcagggtgatgtcacagtcactattgttagttctgttcctagcacttttaattgaagcacttcacaaaataagaagcaaggactag
 gatgcagtgtaggtttctgctttttattagtagttaaactgacacatttcaatgtgaaacaaatctcaaactgagttcaatgtttatttgctt
 caatagtaatgccttatcattgaaagaggcttaagaaaaaaaaaatcagctgatactcttggcattgcttgaatccaatgtttccaccta
 gctttttattcagtaatcatcagtcctttccaatgtttgtttacacagatagatcttattgaccatattggcactagaactgtatcagatataatat
 gggatcccagcttttttctctcccacaaaaccaggtagtgaagttatattaccagttacagcaaaaatactttgtgtttcacaagcaacaat
 15 aaatgtagattctttatactgaagctattgactgtagtgtgttggtgaaatgcatgcaggaaaatgctgttaccataaagaacggttaaacc
 acattacaatcaagccaaaagaataaagggttcgctttgttttgatttaattgttgtctttgtttctatcttgaaatgccatttaaaggtagatt
 ctatcatgtaaaaaataatctatctgaaaaacaaatgtaaagaacacacattaattactataattcatcttcaatttttcatggaatggaagt
 taattaagaagagtgattggataactactttaatttgccaaaaagctagatatggcatcaggtagactagtggaagttacaaaaat
 taataaaaaattgactaaca),
 20 NM_001371247.1 (SEQ ID NO: 7;
 atagcagtaacacaattcacctctagtgtgaacatatcaggatggcatagaccagcactttcttatgcaaggagctaaacagtgattaa
 aggagcaggatgaaaagatggcacagtcagtgctggtaccgccaggacctgacagctccgcttctttaccagggaatcccttgctgc
 tattgaacaacgcattgcagaagagaaagctaagagacccaaacaggaacgcaaggatgaggatgatgaaaatggcccaaagc
 caaacagtgacttgaagcaggaaaatctctccattttatggagacattcctccagagatgggtcagtgcccctggaggatctgg
 25 accctactatatcaataagaaaacgtttatagtattgaataaagggaagcaatctctcgattcagtgccaccctgccccttacattta
 actccctcaaccctattagaaaattagctattaagattttggtacattcttattcaatatgctcattatgtgcacgattcttaccactgtgtatt

tatgaccatgagtaaccctccagactggacaaagaatgtggagtatacctttacaggaattatactttgaatcacttataaaatacttgc
 aaggggctttgttagaagatttcacattttacgggatccatggaattggttggaattcacagtcattactttgcatatgtgacagagttgtg
 gacctgggcaatgtctcagcgttgagaacattcagagttctccgagcattgaaaacaatttcagtcattccaggcctgaagaccattgtg
 ggggccctgatccagtcagtgagaagctttctgatgtcatgatcttgactgtgttctgtctaagcgtgttgcgctaataaggattgcagttgtt
 5 catgggcaacctacgaaataaatgttgcaatggcctccagataattcttcttgaaataaatatcacttccttcttaacaattcattggat
 gggaatggtactactttcaataggacagtgagcatatttaactgggatgaatatattgaggataaaagtcacttttatttttagaggggca
 aatgatgtctgtctttgtggcaacagctcagatgcaggccagtgctcctgaaggatacatctgtgtgaaggctggtagaaaccccaact
 atggctacacgagctttgacaccttagttgggccttttgccttatttcgtctcatgactcaagacttctgggaaaacctttatcaactgaca
 ctacgtgtgtgtgggaaaacgtacatgatattttgtgtgtggtcatttcttgggctcattctatctaataaattgatcttggctgtggtggccat
 10 ggcctatgaggaacagaatcaggccacattggaagaggctgaacagaaggaagctgaatttcagcagatgctcgaacagttgaaa
 aagcaacaagaagaagctcaggcggcagctgcagccgcatctgtgaatcaagagacttcagtggtgtggtgggataggagttttt
 cagagagttcttcagtagcatctaagttgagctccaaaagtgaaaaagagctgaaaaacagaagaaagaaaaagaaacagaaa
 gaacagctctggagaagaagagaaaaatgacagagtcgaaaaatcggaatctgaagacagcataagaagaaaaggttccgttttc
 cttggaaggaagtaggctgacatatgaaaagagattttcttccacaccagtccttactgagcatccgtggctcccttttctccaagac
 15 gcaacagtagggcgagccttttcagcttcagaggtcgagcaaaggacattggctctgagaatgactttgctgatgatgagcacagcac
 ctttgaggacaatgacagccgaagagactctctgttcgtgccgcacagacatggagaacggcgccacagcaatgtcagccaggcc
 agccgtgcctccaggtgtccccatctgcccataatgggaagatgcatagcgctgtggactgcaatgggtgtggtctccctggtcgg
 gggcccttctaccctcacatctgtgtgggcagctcctaccagagggcacaactactgaaacagaaataagaaagagacgggtccagttc
 ttatcatgtttccatggatttattggaagatcctacatcaaggcaaagagcaatgagtatagccagtattttgaccaacaccatggaagaa
 20 ctggaagaatccagacagaaatgccaccatgctgtgataaatttgctaatatgtgttgatttgggactgttgtaaaccatggttaaagg
 gaaacaccttgtcaacctggttgaatggaccattttgttgacctggccatcaccatctgcattgtcttaatacactcttcattggtatgga
 gcactatcccatgacggagcagttcagcagtgactgtctgttgaaacctggtcttcacagggatcttcacagcagaaatgtttctcaag
 ataattgccatggatccatatttactttcaagaaggctggaatattttgatggtttattgtgagccttagtttaatggaactgggttgcaa
 atgtggaaggattgtcagttctccgatcattccggctgtccgagtttcaagttggcaaaatcttgccaactctaaatatgctaattaaga
 25 tcattggcaattctgtggggctctaggaaacctcaccttggtattggccatcatcgcttcttattttgctgtggtcggcatgcagctctttgta
 agagctacaaagaatgtgtctgcaagatttcaatgattgtgaactcccacgctggcacatgcatgacttttccactccttctgatcgtgt

tccgcgtgctgtgtggagagtggatagagaccatgtgggactgtatggaggctgctggccaaaccatgtgccttactgtcttcatgatggt
 catggtgattggaaatctagtgggtctgaacctcttcttggccttgcttttgagttccttcagttctgacaatcttgctgccactgatgatgataac
 gaaatgaataatctccagattgctgtgggaaggatgcagaaaggaatcgattttgtaaaagaaaaatacgtgaattattcagaaagc
 cttgttaggaagcagaaagccttagatgaaattaaaccgcttgaagatctaaataataaaaaagacagctgtattccaaccaataccac
 5 catagaaataggcaaagacctcaattatctcaaagacggaaatggaactactagtggcataggcagcagtgtagaaaaatatgtcgt
 ggatgaaagtgattacatgtcatttataaacaaccctagcctcactgtgacagtaccaattgctgttgagaatctgactttgaaaatttaa
 atactgaagaattcagcagcgagtcagatatggaggaaagcaaagagaagctaaatgcaactagttcatctgaaggcagcacgggt
 gatattggagctcccgccgagggagaaacagcctgaggtgaacctgaggaatccctgaacctgaagcctgtttacagaagactgtg
 tacggaagttcaagtgtgtcagataagcatagaagaaggcaaagggaaactctggtggaatttgaggaaaacatgctataagatag
 10 tggagcacaattggttcgaaaccttcattgtcttcatgattctgctgagcagtggggctctggccttgaagatatatacattgagcagcga
 aaaaccattaagaccatgttagaatatgctgacaagggtttcacttacatattcattctggaaatgctgctaaagtgggttgcatatgggtttc
 aagtgtattttaccaatgcctgggtgctggctagacttctgattgtgtgctcactggtagcttaactgcaaatgccttgggttactcagaa
 cttggtgccatcaaatccctcagaacactaagagctctgaggccactgagagctttgtcccggttgaaaggaatgaggggtgtgttaa
 gctcttttaggagccattccatctatcatgaatgtacttctggttgtctgatctttggctaattcagtatcatgggagtgaatctcttgcctg
 15 caagttttaccattgtattaattacaccactggagagatgtttgatgtaagcgtggtcaacaactacagtgagtgcagagctctcattgaga
 gcaatcaaactgccaggtggaaaaatgtgaaagtaaactttgataacgtaggacttgatctgtcttacttcaagtagccacgtttaa
 gggatggatggatattatgtatgcagctgttgattcacgaaatgtagaattacaaccaagtatgaagacaacctgtacatgtatctttattt
 tgtcatctttattttttggttcattctttaccttgaatcttttcattgggtgtcatcatagataacttcaaccaacagaaaaagaagttggagggtc
 aagacattttatgacagaagaacagaagaataactacaatgcaatgaaaaaactgggtcaaagaaaccacaaaaaccataacc
 20 tcgacctgctaacaaattccaaggaatggtctttgattttgtaacaaacaagctttgatcatcagcatcatgatcctcatctgccttaacatg
 gtcaccatgatggtggaaaccgatgaccagagtcaagaaatgacaaacattctgtactggattaatctggtgtttattgttctgttactgg
 agaatgtgtgctgaaactgatctctcttctgtactactatttactattggatggaatattttgattttgtggtggtcattctctcattgtaggaat
 gtttctggctgaactgatagaaaagtattttgtgtccctaccctgtccgagtgatccgtcttgccaggattggccgaatcctacgtctgatc
 aaaggagcaaaggggatccgcacgctgctctttgctttgatgatgtccctcctgcgtgtttaacatcggcctcctcttttctggtcatgttc
 25 atctacgccatctttgggatgtccaattttgcctatgttaagagggaagttgggatcgatgacatgttcaactttgagacctttggcaacagc
 atgatctgcctgttccaaattacaacctctgctggctgggatggattgctagcacctatttctaatagtggacctccagactgtgacctga

caaagatcacctggaagctcagttaaaggagactgtgggaacccatctgttgggattttctttttgtcagttacatcatcatatccttctg
 gttgtggtgaacatgtacatcgcggtcatcctggagaacttcagtggtgactgaagaaagtcagagcctctgagtgaggatgactttg
 agatgttctatgaggtttgggagaagttgatcccgatgcgacccagtttatagagtttgccaaactttctgattttgcagatgccctggatcc
 tcctcttctcatagcaaaacccaacaaagtccagctcattgccatggatctgcccattggtgagtggtgaccggatccactgtcttgacatc
 5 ttatttgctttacaaagcgtgttttgggtgagagtgagagatggatgcccttcgaatacagatggaagagcgattcatggcatcaaacc
 cctccaaagtcttctatgagcccattacgaccacgttgaaacgcaaacaagaggaggtgtctgtctattattatccagagggcttacaga
 cgctacctctgaagcaaaaagttaaaaaggatatcaagtatatacaagaaagacaaaaggcaaagaatgtgatggaacacccatca
 aagaagatactctcattgataaactgaatgagaattcaactccagagaaaaacccgatatgacgccttcaccacgtctccaccctcgat
 gatagtgtgaccaaaccagaaaaagaaaaattgaaaaagacaaatcagaaaaggaagacaaaagggaagatatcagggaaa
 10 gtaaaaagtaaaaagaaaccaagaattttccattttgtgatcaattgtttacagcccgtgatggtgatgtgtttgtgtcaacaggactcca
 caggaggctatgcccactgactgtttttacaaatgtatacttaaggtcagtgcctataacaagacagagacctctggtcagcaaacgtg
 gaactcagtaaacctggagaaatagtatcgatgggaggtttctattttcacaccagctgacactgtctgaagagcagaggcgtaatggct
 actcagacgataggaaccaatttaaaggggggaggggaagttaaattttatgtaaattcaacatgtgacacttgataatagtaattgtca
 ccagtgtttatgttttaactgccacacctgccatattttacaaaacgtgtgctgtgaatttatcacttttcttttaattcacaggtgtttactattat
 15 atgtgactattttgtaaatgggtttgtgtttggggagagggattaaagggaggggaattctacatttctctattgtattgtataactggatatatt
 taaatggaggcatgctgcaattctcattcacacataaaaaaatcacatcacaaaagggaagagtttacttctgtttcaggatgttttaga
 ttttgagggtgcttaaatagctattcgatttttaagggtgtctcatccagaaaaatttaattgtgcctgtaaatgttccatagaatcacaaagcatt
 aaagagttgtttttttacataaccattaaatgtacatgtatatatgtatatatgtatatgtgcgtgtatatacatatatatgtatacacacat
 gcacacacagagatatacacataaccattacattgtcattcacagtcccagcagcatgactatcacattttgataagtgctctttggcataa
 20 aataaaaaatcctatcagtcctttctaagaagcctgaattgacaaaaaacatccccaccaccactttataaagttgattctgctttatcct
 gcagtattgtttagccatcttctgctcttggaaggttgacatagtatatgtcaatttaaaaaataaaaagtctgctttgtaaataagtaattttacc
 cagtggtgcatgtttgagcaaaaaaatgatgatttaagcacactacttattgcatcaaatatgtaccacagtaagtatagtttgaagc
 tttaacaggtaatatgatgtaattggttcattatagttgaagctgtcactgtgcatgtttatcttgccatgctgctgtatcttattccttcac
 tgttcagaagtctaatatgggaagccatatatcagtggtaaagtgaagcaaattgttctaccaagacctattcttcatgtcattaagcaat
 25 aggttgcagcaacaaggaagagcttctgtcttttattcttccaaccttaattgaacactcaatgatgaaaagcccgactgtacaaacat
 gttgcaagctgcttaaatctgtttaaaatatatggttagagttttctaagaaaatataaatactgtaaaaagttcattttattttttcagccttt

tgtacgtaaaatgagaaattaaagatcttcaggtggatgtcacagtcactattgtagtttctgttcctagcacttttaattgaagcacttc
 aaaaaataagaagcaaggactaggatgcagtgtaggttctgctttttattagtactgtaaactgacacatttcaatgtgaaacaaatc
 tcaactgagttcaatgtttatttgctttcaatagtaatgccttatcattgaaagaggcttaagaaaaaaaaaatcagctgatactcttggc
 attgcttgaatccaatgtttccacctagctttttattcagtaatcatcagctttccaatgtttgttacacagatagatcttattgacccatatgg
 5 cactagaactgtatcagatataatatgggatcccagcttttttctctcccacaaaaccaggtagtgaagttatattaccagttacagcaa
 aatactttgtgttcacaagcaacaataaatgtagattctttatactgaagctattgacttgtagtgtgttggtgaaatgcatgcaggaaaaatg
 ctgttaccataaagaacggtaaaccacattacaatcaagccaaaagaataaaggtttcgcttttgtttttgtatttaattgtgtctttgtttctat
 ctttgaaatgccatttaaggttagatttctatcatgtaaaaataatctatctgaaaaacaaatgtaaagaacacacattaattactataattc
 atcttcaatttttcatggaatggaagtaattaagaagagtgtattggataactactttaatattggccaaaaagctagatatggcatcag
 10 gtagactagtggaaagttacaaaaattaataaaaaattgactaaca), and
 NM_021007.3 (SEQ ID NO: 2;
 aagcatgatggaattttagctgcagtccttcttggtgccagcttatcaatcccaaactctgggtgtaaaagattctacagggcactttcttatg
 caaggagctaaacagtgattaaaggagcaggatgaaaagatggcacagtcagtgctggtaccgccaggacctgacagctccgctt
 cttaccaggggaatcccttgctgctattgaacaacgcattgcagaagagaaagctaagagacccaaacaggaacgcaaggatgag
 15 gatgatgaaaatggccaaagccaaacagtgacttggagcaggaaaatctctccatttattatggagacattcctccagagatggt
 gtcagtgcccctggaggatctggaccctactatatcaataagaaaacgtttatagtattgaataaagggaaagcaatctctcgattcag
 tgccaccctgcccctttacattttaactccctcaaccctattagaaaattagctattaagatttgggtacattctttattcaatatgctcattatgt
 gcacgattcttaccactgtgtatttatgaccatgagtaaccctccagactggacaaagaatgtggagtatacctttacaggaattatact
 ttgaaatcacttattaaaatacttgcaaggggctttgtttagaagatttcacattttacgggatccatggaattggttggaattcacagtcatta
 20 cttttgcatatgtgacagagtttgtggacctgggcaatgtctcagcgttgagaacattcagagttctccgagcattgaaaacaatttcagtc
 attccaggcctgaagaccattgtgggggccctgatccagtcagtgaaagaagctttctgatgtcatgatcttgactgtgtctgtctaagcgt
 gtttgcgctaataaggattgcagttgtcatgggcaacctacgaaataaatgttgcaatggcctccagataattcttctttgaaataaataatc
 acttcttctttaacaattcattggatgggaatggtactactttcaataggacagtgagcatatttaactgggatgaatatattgaggataaa
 agtcacttttttttagagggggcaaaatgatgctctgcttgtggcaacagctcagatgcaggccagtgctctgaaggatacatctgtgtg
 25 aaggctggtagaaacccaactatggctacacgagctttgacaccttagttgggcctttttgtccttatttcgtctcatgactcaagacttct
 gggaaaacctttatcaactgacactacgtgctgctgggaaaacgtacatgatattttgtgctggtcattttctgggctcattctatctaata

aatttgatcttggtggtggccatggcctatgaggaacagaatcaggccacattggaagaggctgaacagaaggaagctgaatttc
agcagatgctcgaacagttgaaaaagcaacaagaagaagctcaggcggcagctgcagccgcatctgctgaatcaagagacttca
gtggtgctggtgggataggagtttttcagagagttcttcagtagcatctaagttgagctccaaaagtgaaaaagagctgaaaaacaga
agaaagaaaaagaaacagaaagaacagctctggagaagaagagaaaaatgacagagtcggaaaatcggaatctgaagacagc
5 ataagaagaaaagggttccgttttcttggaaaggaagtaggctgacatatgaaaagagattttcttccacaccagtccttactgagcat
ccgtggctcccttttctccaagacgcaacagtagggcgagcctttcagcttcagaggctgagcaaaggacattggctctgagaatg
actttgctgatgatgagcacagcacctttgaggacaatgacagccgaagagactctctgttcgtgccgcacagacatggagaacggc
gccacagcaatgtcagccaggccagccgtgcctccaggggtgtcccatcctgcccataatgggaagatgcatagcgctgtggact
gcaatgggtgtggtctccctggtcgggggcccttctaccctcacatctgctgggcagctcctaccagagggcacaactactgaaacaga
10 aataagaaagagacggtccagttctatcatgtttccatggatttattggaagatcctacatcaaggcaaagagcaatgagtatagcca
gtatttgaccaacaccatggaagaactgaagaatccagacagaaatgccaccatgctggtataaatttgctaatatgtgttgatttgg
gactgttgtaaaccatggttaaagggtgaaacacctgtcaacctggttgaatggaccatttgttgacctggccatcaccatctgcattgtc
ttaaatacactcttcatggctatggagcactatcccatgacggagcagttcagcagtgactgtctgttgaaacctggtcttcacagggat
cttcacagcagaaatgtttctcaagataattgccatggatccatattattactttcaagaaggctggaatattttgatggtttattgtgagcct
15 tagtttaatggaacttggttggcaaatgtggaaggattgtcagttctccgatcattccggctgctccgagtttcaagttggcaaaatcttg
ccaactctaaatatgctaattaagatcattggcaattctgtgggggctctaggaaacctcaccttggtattggccatcatcgcttctattttgc
tgtggtcgcatgcagctcttggtaagagctacaaagaatgtgtctgcaagattccaatgattgtgaactcccacgctggcacatgcat
gacttttccactccttctgatcggtgtccgctgtgtgtggagagtgatagagaccatgtgggactgtatggaggctgctggccaaac
catgtgccttactgtcttcatgatggtcatggtgattggaaatctagtggttctgaacctcttctggccttgcttttgagttccttcagttctgaca
20 atcttgctgccactgatgatgataacgaaatgaataatctccagattgctgtgggaaggatgcagaaaggaatcgatttgttaaagaa
aaatacgtgaatttattcagaaagcctttgttaggaagcagaaagcttttagatgaaattaaaccgcttgaagatctaaataataaaaaa
gacagctgtatttccaaccataccaccatagaaataggcaaagacctcaattatctcaaagacggaaatggaactactagtggcata
ggcagcagtgtagaaaaatatgtcgtggatgaaagtgattacatgtcattataaacaaccctagcctcactgtgacagtaccaattgct
gttgagaatctgactttgaaaatttaatactgaagaattcagcagcgagtcagatatggaggaaagcaaagagaagctaaatgca
25 actagttcatctgaaggcagcacgggtgatattggagctcccgccgaggggagaacagcctgaggttgaacctgaggaatcccttgaac
ctgaagcctgttttacagaagactgtgtacggaagttcaagtggtgtcagataagcatagaagaaggcaaagggaactctggtggaa

ttgaggaaaacatgctataagatagtgaggacacaattgggtcgaaaccttcattgtctcatgattctgctgagcagtggggctctggcctt
 tgaagatatatacattgagcagcgaaaaaccattaagaccatgttagaatatgctgacaagggtttcacttacatattcattctggaaatg
 ctgctaaagtgggttgcataatggtttcaagtgtattttaccaatgcctgggtgctggctagacttctgattgttgatgtctcactgggttagcttaa
 ctgcaaatgccttgggttactcagaactgggtgccatcaaatccctcagaacactaagagctctgaggccactgagagctttgtcccgt
 5 ttgaaggaatgaggggtgtgtaaagtctcttttaggagccattccatctatcatgaatgtacttctggttgtctgatcttttgctaataattcagt
 atcatgggagtgaatctcttctgctggcaagttttaccattgtattaattacaccactggagagatgtttgatgtaagcgtgggtcaacaactac
 agtgagtgc aaagctctcattgagagcaatcaaactgccagggtggaaaaatgtgaaagtaaactttgataacgtaggacttggatatct
 gtctctacttcaagtagccacgtttaagggatggatggatattatgtatgcagctgttgattcacgaaatgtagaattacaaccaagtatg
 aagacaacctgtacatgtatctttattttgtcatctttattttttgggtcattctttacctgaatcttttcattgggtgcatcatagataacttcaacc
 10 aacagaaaaagaagtttgagggtcaagacattttatgacagaagaacagaagaaataactacaatgcaatgaaaaaactgggttca
 aagaaaccacaaaaaccatacctcgacctgctaacaattccaaggaatggcttttgattttgtaacaaacaagcttttgatatcagc
 atcatgatcctcatctgccttaacatgggtcaccatgatgggtggaaaccgatgaccagagtcaagaaatgacaaacattctgtactggatt
 aatctgggtgtttattgttctgttactggagaatgtgtgctgaaactgatctcttctgttactactatttcactattggatggaatattttgatttgt
 ggtgggtcattctctcattgtaggaatgtttctggctgaactgatagaaaagtattttgtgtcccctaccctgttccgagtgtaccgtcttgcca
 15 ggattggccgaatcctacgtctgatcaaaggagcaaaggggatccgcacgctgctcttctgttgatgatgtcccttctgcgtgtttaac
 atcggcctccttcttttctgggtcatgttcatctacgccatctttgggatgtccaattttgcctatgttaagaggggaagtgggatcgatgacatg
 ttcaactttgagacctttggcaacagcatgatctgcctgttccaaattacaacctctgctggctgggatggattgctagcacctattcttaata
 gtggacctccagactgtgacctgacaaagatcaccttgaagctcagttaaaggagactgtgggaacctatctgttgggattttcttttt
 gtcagttacatcatcatatccttctggttgggtgaacatgtacatcgcggtcatcctggagaacttcagtgttgctactgaagaaagtgc
 20 agagcctctgagtgaggatgactttgagatgttctatgaggtttgggagaagtttgatcccgatgacgacctttagagtttgccaaa
 ctttctgattttgcagatgccctggatcctccttctcatagcaaaaccaacaaagtccagctcattgccatggatctgcccattggtgagt
 ggtgaccggatccactgtcttgacatcttatttgcctttacaaagcgtgttttgggtgagagtggagagatggatgcccttgaatacagatg
 gaagagcgattcatggcatcaaaccctccaaagtctcttatgagcccattacgaccacgttgaaacgcaacaagaggaggtgtct
 gctattattatccagaggggttacagacgctacctctgaagcaaaaagttaaaaagggtatcaagtatatacaagaaagacaaaggc
 25 aaagaatgtgatggaacacccatcaaagaagatactctcattgataaactgaatgagaattcaactccagagaaaaaccgatatgac
 gccttccaccacgtctccaccctcgatgatagtgtagcaaaaccagaaaaagaaaaatttgaaaaagacaaatcagaaaaaggaa

gacaaagggaaagatatcagggaaagtaaaaagtaaaaagaaaccaagaattttccattttgtgatcaattgtttacagcccgtgatg
 gtgatgtgtttgtgtcaacaggactcccacaggagggtctatgccaaactgactgtttttacaaatgtatacttaagggtcagtgcctataaca
 agacagagacctctgggtcagcaaaactggaactcagtaaaactggagaaatagtatcgatgggagggttctattttcacaccagctgac
 actgctgaagagcagaggcgtaatggctactcagacgataggaaccaatttaaagggggagggaagttaaattttatgtaaattca
 5 acatgtgacacttgataatagtaattgtcaccagtggttatgttttaactgccacacctgccatattttacaaaacgtgtgctgtgaatttatca
 ctttcttttaattcacagggtgtttactattatatgtgactattttgtaaatgggtttgtgtttggggagagggattaaagggagggaattctac
 atttctctattgtattgtataactggatataatttaaatggaggcatgctgcaattctcattcacacataaaaaaatcacatcacaaaaggga
 agagtttacttctgtttcaggatgttttagattttgagggtgcttaaatagctattcgtattttaagggtgtctcatccagaaaaaattaatgtgc
 ctgtaaatgttccatagaatcacaaagcattaaagagttgtttattttacataaccattaaatgtacatgtatatatgtatatatgtatatgtgc
 10 gtgtatatacatatatatgtatacacacatgcacacacagagatatatacataccattacattgtcattcacagtcacagcagcatgacta
 tcacatttttgataagtgctctttggcataaaataaaaaatctctatcagtcctttctaagaagcctgaattgacaaaaaacatccccacc
 accactttataaagttgattctgtctttatcctgcagttattgttttagccatcttctgctcttggaaggttgacatagtatatgtcaatttaaaaaata
 aaagtcgtctttgtaaatagtaattttaccagtggtgcagtgtttgagcaaaaaaatgatgatttaagcacactactattgcatcaaata
 tgtaccacagtaagtatagttgcaagctttcaacaggtaatatgatgtaattggtccattatagttgaagctgtcactgctgcatgtttatct
 15 tgcctatgctgctgtatcttattccttcactgttcagaagtctaatatgggaagccatataatcagtggttaaagtgaagcaaattgttctacca
 agacctcattctcatgtcattaagcaataggttgacagcaacaaggaagagcttctgtcttttattcttccaaccttaattgaacactcaat
 gatgaaaagcccgactgtacaaacatgttgcaagctgcttaaatctgtttaaaatatatgggttagagttttctaagaaaatataaatactgt
 aaaaagttcattttattttttttcagcctttgtacgtaaaatgagaaataaaagtatcttcagggtggatgtcacagtcactattgttagtttct
 gttcctagcacttttaattgaagcacttcacaaaataagaagcaaggactaggatgcagtgtaggttctgctttttattagtagtactgtaaa
 20 ctgtcacacatttcaatgtgaacaaatctcaaactgagttcaatgtttatttgcttcaatagtaatgccttatcattgaaagagggttaaag
 aaaaaaaaaatcagctgatactcttggcattgcttgaatccaatgtttccacctagtcttttattcagtaatcatcagtcctttccaatgtttgtt
 acacagatagatcttattgacctatggcactagaactgtatcagatataatatgggatcccagctttttctctccacaaaaccagg
 tagtgaagttatattaccagttacagcaaaatactttgtgtttcacaaagcaacaataaatgtagattctttatactgaagctattgactgtagt
 gtgttggtgaaatgcatgcaggaaaatgctgttaccataaagaacggtaaaccacattacaatcaagccaaaagaataaagggttcg
 25 cttttgtttttgtatttaattgtgtctttgtttctatctttgaaatgccatttaaggtagatttctatcatgtaaaaataatctatctgaaaaacaaat
 gttaaagaacacacattaattactataattcatctttcaattttttcatggaatggaagttaattaagaagagtgattggataactactttaata

ttggccaaaaagctagatatggcatcaggttagactagtggaagttacaaaaattaataaaaaattgactaaca); y

Proteína SCN2A: NP_001035232.1 (SEQ ID NO: 8;

MAQSVLVPPGPDSFRFFFTRESLAAIEQRIAEKAKRPKQERKDEDDENGPKPNSDLEAGKSLPF
 IYGDIPPEMVSVPLEDLDPPYYINKKTFIVLNKGKAISRFSATPALYILTPFNPIRKLAIKILVHSLFNM
 5 LIMCTILTNCVFMMSNPDPWTKNVEYTFTGIYTFESLIKILARGFCLEDFTFLRDPWNWLDFTVI
 TFAYVTEFVDLGNVSALRTRVLRALKTISVIPGLKTIVGALIQSVKKLSDVMILTVFCLSVFALIGL
 QLFMGNLRNKCLQWPPDNSSFEINITSSFFNNSLDGNGTTFNRTVSIFNWDEYIEDKSHFYFLEG
 QNDALLCGNSSDAGQCPEGYICVKAGRNPNGYTSFDTFSWAFLSLFRLMTQDFWENLYQLTL
 RAAGKTYMIFVFLVIFLGSFYLINLILAVVAMAYEEQNQATLEEAQKEAEFQQMLEQLKKQQUEE
 10 AQAAAAAASAESRDFSGAGGIGVFSESSSVASKLSSKSEKELKNRRKKKKQKEQSGEEEEKNDR
 VRKSESEDSIRRKGFRRFSLEGSRLTYEKRFSSPHQSLLSIRGSLFSPRRNSRASLFSFRGRAKDI
 GSENFADDEHSTFEDNDSRRDSLFPVPHRHGERRHSNVSQASRASRVLPILPMNGKMHSAVD
 CNGVVSLVGGPSTLTSAGQLLPEGTTTETEIRKRRSSSYHVSMDLLEDPTSRQRAMSIASILTNT
 MEELEESRQKCPPCWYKFANMCLIWDCKPWLKVHVLNLLVMDPFVDLAITICIVLNTLFMAM
 15 EHYPMTEQFSSVLSVGNLVFTGIFTAEMFLKIIAMDPYFFQEGWNIFDGFIVSLSLMELGLANV
 EGLSVLRSFRLLRVFKLAKSWPTLNMLIKIIGNSVGALGNLTLVLAIIVFIFAVVGMQLFGKSYKEC
 VCKISNDCELPRWHMHDFHSLIVFRVLCGEWIETMWDCMEVAGQTMCLTVFMMVMVIGNLV
 VLNLFLALLLSSFSNDLAATDDDNEMNNLQIAVGRMQKGIDFVKRKIREFIQKAFVRKQKALDEI
 KPLEDLNNKKDSCISNHTTIEIGKDLNLYLKDNGTTSGIGSSVEKYVDES DYMSFINNPSLTVTV
 20 PIAVGESDFENLNTEEFSSSEDMEESKEKLNATSSSEGSTVDIGAPAEGEQPEVEPEESLEPEA
 CFTEDCVRKFKCCQISIEEGKGKLWWNLRKTCYKIVEHNWFETFIVFMILLSSGALAFEDIYIEQR
 KTIKTMLEYADKVFTYIFILEMLLKWWAYGFQVYFTNAWCWLDLIVDVSLVSLTANALGYSELGA
 IKSRLTLRALRPLRALS RFEGMRVVVNALLGAIPSIMNVLLVCLIFWLIFSIMGVNLFAGKFYHCIN
 YTTGEMFDVSVNNYSECKALIESNQATARWKNVKVNFNDVGLGYLSLLQVATFKGWMDIMYAA
 25 VDSRNVELQPKYEDNLYMYLYFVIFIFGSFFTLNLFIGVIIDNFNQKKKKFGGQDIFMTEEQKKYY
 NAMKKLGSKKPQKPIPRPANKFQGMVFDVTKQVFDISIMILICLNMVTMMVETDDQSQEMTNIL

YWINLVFIVLFTGECVLKLISLRYYYFTIGWNIFDFVVVILSIVGMFLAELIEKYFVSPTLFRVIRLARI
 GRILRLIKGAKGIRTLFFALMMSLPALFNIGLLLFLVMFIYAIFGMSNFAYVKREVGIDDMFNFETF
 GNSMICLFQITTSAGWDGLLAPILNSGPPDCDPDKDHPGSSVKGDCGNPSVGIFFFVSYIIISFLV
 VVNMYIAVILENFSVATEESAEPLEDDFEMFYEVWEKFDPDATQFIEFAKLSDFADALDPPLLIA
 5 KPNKVQLIAMDLPMVSGDRIHCLDILFAFTKRVLGESGEMDALRIQMEERFMASNP SKVSYEPIT
 TTLKRKQEEVSAIIIQRAYRRYLLKQKVKKVSSIIYKKDKGKECDGTPIKEDTLIDKLNENSTPEKTD
 MTPSTTSPPSYDSVTKEPEKEKFEKDKSEKEDKGKDIRESKK),
 NP_001035233.1 (SEQ ID NO: 9;
 MAQSVLVPPGPDSFRFFTRESLAAIEQRIAEKAKRPKQERKDEDDENGPKPNSDLEAGKSLPF
 10 IYGDIPPEMVSVPLEDLDPPYINKKTFIVLNKGKAISRFSATPALYILTPFNPIRKLAIKILVHSLFNM
 LIMCTILTNCVFMTMSNPPDWTKNVEYTFTGIYTFESLIKILARGFCLEDFTLRDPWNWLDFTVI
 TFAYVTEFVNLGNVSALRTRFVLRALKTISVIPGLKTIVGALIQSVKKLSDVMILTVFCLSVFALIGL
 QLFMGNLRNKCLQWPPDNSSFEINITSSFFNNSLDGNGTTFNRTVSIFNWDEYIEDKSHFYFLEG
 QNDALLCGNSSDAGQCPEGYICVKAGRNPNYGYTSFDTFSWAFLSLFRLMTQDFWENLYQLTL
 15 RAAGKTYMIFVVLVIFLGSFYLINLILAVVAMAYEEQNQATLEEAQKEAEFQQMLEQLKKQQUEE
 AQAAAAAASAESRDFSGAGGIGVFSESSSVASKLSSKSEKELKNRRKKKKQKEQSGEEEEKNDR
 VRKSESEDSIRRKGFRRFSLEGSRLTYEKRFSSPHQSLLSIRGSLFSPRRNSRASLFSFRGRAKDI
 GSENFADDEHSTFEDNDSRRDSLFPVPHRHGERRHSNVSQASRASRVLPILPMNGKMHSAMD
 CNGVVSLVGGPSTLTSAGQLLPEGTTTETEIRKRRSSSYHVSMDLLEDPTSQRAMSIASILTNT
 20 MEELEESRQKCPPCWYKFANMCLIWDCKPWLKVKHLVNLVMDPFVDLAITICIVLNTLFMAM
 EHYPMTEQFSSVLSVGNLVFTGIFTAEMFLKIIAMDPYYYFQEGWNIFDGFIVSLSLMELGLANV
 EGLSVLRSFRLLRVFKLAKSWPTLNMLIKIIGNSVGALGNLTLVLAIIVFIFAVVGMQLFGKSYKEC
 VCKISNDCELPRWHMHDFHSLIVFRVLCGEWIETMWDCMEVAGQTMCLTVFMMVMVIGNLV
 VLNLFLALLLSSFSNDLAATDDDNEMNNLQIAVGRMQKGIDFVKRKIREFIQKAFVRKQKALDEI
 25 KPLEDLNNKKDSCISNHTTIEIGKDLNLYLKDGNNGTTSGIGSSVEKYVVDESDYMSFINNPSLTVTV
 PIAVGESDFENLNTEEFSSSESDMEESKEKLNATSSSEGSTVDIGAPAEGEQPEVEPEESLEPEA

CFTEDCVRKFKCCQISIEEGKGKLWWNLRKTCYKIVEHNWFETFIVFMILLSSGALAFEDIYIEQR
 KTIKTMLEYADKVFTYIFILEMLLKWVAYGFQVYFTNAWCWLDLFLIVDVSLVSLTANALGYSELGA
 IKSRLTLRALRPLRALS RFEGMRVVVNALLGAIPSIMNVLLVCLIFWLIFSIMGVNLFAGKFYHCIN
 YTTGEMFDVSVVNNYSECKALIESNQTARWKNVKVNFNDVGLGYLSLLQVATFKGWMDIMYAA
 5 VDSRNVELQPKYEDNLYMYLYFVIFIFGSFFTLNLFIGVIIDNFNQKQKKKFGGQDIFMTEEQKKYY
 NAMKKLGSKKPQKPIPRPANKFQGMVFDVTKQVFDISIMILICLNMVTMMVETDDQSQEMTNIL
 YWINLVFIVLFTGECVLKLISLRYYYFTIGWNIFDFVVVILSIVGMFLAELIEKYFVSPTLFRVIRLARI
 GRILRLIKGAKGIRTL LFALMMSLPALFNIGLLLFLVMFIYAIFGMSNFAYVKREVGIDDMFNFETF
 GNSMICLFQITTSAGWDGLLAPILNSGPPDCDPDKDHPGSSVKGDCGNPSVGIFFFVSYIIISFLV
 10 VVNMVIAVILENFSVATEESAEP LSEDDFEMFYEVWEKFDPDATQFIEFAKLSDFADALDPPLLIA
 KPNKVQLIAMDLPMVSGDRIHCLDILFAFTKRVLGESGEMDALRIQMEERFMASNPSKVSYPIT
 TTLKRKQEEVS AIIQRAYRRYLLKQKVKKVSSIYKKDKGKECDGTPIKEDTLIDKLNENSTPEKTD
 MTPSTTSPPSYDSVTKEKEKFEKDKSEKEDKGKDIRESKK), y
 NP_066287.2 (SEQ ID NO: 1;
 15 MAQSVLVPPGPSFRFFTTRESLAAIEQRIAEKAKRPKQERKDEDDENGPKPNSDLEAGKSLPF
 IYGDIPPEMVSVPLEDLPYYINKKTFIVLNKGKAISRFSATPALYILTPFNPIRKLAIKILVHSLFNM
 LIMCTILTNCVFM TMSNPPDWTKNVEYTFTGIYTFESLIKILARGFCLEDFTFLRDPWNWLDFTVI
 TFAYVTEFVDLGNVSALRTFRVL RALKTISVIPGLKTIVGALIQSVKKLSVDMILTVFCLSVFALIGL
 QLFMGNLRNKCLQWPPDNSSFEINIT SFFNNSLDGNGTTFNRTVSIFNWDEYIEDKSHFYFLEG
 20 QNDALLCGNSSDAGQCPEGYICVKAGRNP NYGYTSFDTFSWAFLSLFRLMTQDFWENLYQLTL
 RAAGKTYMIFFFVLVIFLGSFYLINLILAVVAMAYEEQNQATLEEA EQKEAEFQQMLEQLKKQQUEE
 AQAAAAAASAESRDFSGAGGIGVFSESSSVASKLSSKSEKELKNRRKKKKQKEQSGEEEEKNDR
 VRKSESEDSIRRKGFRRFSLEGSRLTYEKRFS SPHQSLLSIRGSLFSPRRNSRASLFSFRGRAKDI
 GSENFADDEHSTFEDNDSRRDSL FVPHRHGERRHSNVSQASRASRVLPILPMNGKMHSAMD
 25 CNGVVSLVGGPSTLTSAGQLLPEGTTTETEIRKRRSSSYHVSMDLLEDPTS RQRAMSIASILTNT
 MEELEESRQKCPPCWYKFANMCLIWDCKPWLKVKHLVNLVMDPFVDLAITICIVLNTLFMAM

EHYPMTEQFSSVLSVGNLVFTGIFTAEMFLKIIAMDPYFFFQEGWNIFDGFIVSLSLMELGLANV
 EGLSVLRSFRLLRVFKLAKSWPTLNMLIKIIGNSVGALGNLTLVLAIIVFIFAVVGMQLFGKSYKEC
 VCKISNDCELPRWHMHDFHSLIVFRVLCGEWIETMWDCMEVAGQTMCLTVFMMVMVIGNLV
 VLNLFLALLLSSFSSDNLAATDDDNEMNNLQIAVGRMQKGIDFVKRKIREFIQKAFVRKQKALDEI
 5 KPLEDLNNKKDSCISNHTTIEIGKDLNYLKDGNGTTSGIGSSVEKYVVDESDYMSFINNPSLTVTV
 PIAVGESDFENLNTEEFSSSEDMEESKEKLNATSSSEGSTVDIGAPAEGEQPEVEPEESLEPEA
 CFTEDCVRKFKCCQISIEEGKGKLWWNLRKTCYKIVEHNWFETFIVFMILLSSGALAFEDIYIEQR
 KTIKTMLEYADKVFTYIFILEMLLKWWAYGFQVYFTNAWCWLDLIVDVSLVSLTANALGYSELGA
 IKSLRTLRLRPLRLALSRFEGMRVVVNALLGAIPSIMNVLLVCLIFWLIFSIMGVNLFAGKFYHCIN
 10 YTTGEMFDVSVNNYSECKALIESNQATARWKNVKNVFDNVGLGYLSLLQVATFKGWMDIMYAA
 VDSRNVELQPKYEDNLYMYLYFVIFIFGSFFTLNLFIGVIIDNFNQKKKFGGQDIFMTEEQKKYY
 NAMKKLGSKKPQKPIPRPANKFQGMVFDVTKQVFDISIMILICLNMVTMMVETDDQSQEMTNIL
 YWINLVFIVLFTGECVLKLISLRYYYFTIGWNIFDFVVVLSIVGMFLAELIEKYFVSPTLFRVIRLARI
 GRILRLIKGAKGIRTLFALMMSLPALFNIGLLLFLVMFIYAIFGMSNFAYVKREVGIDDMFNFETF
 15 GNSMICLFQITTSAGWDGLLAPILNSGPPDCDPDKDHPGSSVKGDCGNPSVGIFFFVSYIIISFLV
 VVNMYIAVILENFSVATEESAEPLEDDFEMFYEVWEKFDPDATQFIEFAKLSDFADALDPPLLIA
 KPNKVQLIAMDLPMVSGDRIHCLDILFAFTKRVLGESGEMDALRIQMEERFMASNP SKVSYEPIT
 TTLKRKQEEVS AIIQRAYRRYLLKQKVKKVSSYKKDKGKECDGTPIKEDTLIDKLNENSTPEKTD
 MTPSTTSPPSYDSVTKPEKEKFEKDKSEKEDKGKDIRESKK).

20 Como se usa en la presente descripción, el término “2’-desoxinucleósido” se refiere a un
 nucleósido que comprende una entidad de azúcar 2’-H(H) desoxifuranosilo. En determinadas
 modalidades, un 2’-desoxinucleósido es un 2’-β-D-desoxinucleósido y comprende una entidad
 de azúcar 2’-β-D-desoxirribosil, que tiene la configuración de ribosilo β-D como se encuentra en
 los ácidos desoxirribonucleicos (ADN) de origen natural. En determinadas modalidades, un 2’-
 25 desoxinucleósido puede comprender una nucleobase modificada o puede comprender una
 nucleobase de ARN (uracilo).

Como se usa en la presente descripción, el término “2'-MOE” se refiere a un grupo 2'-OCH₂CH₂OCH₃ en lugar del grupo 2'-OH de una entidad de azúcar furanosil. Un “grupo de azúcar 2'-MOE” significa un grupo de azúcar con un grupo 2'-OCH₂CH₂OCH₃ en lugar del grupo 2'-OH de un grupo de azúcar furanosil. A menos que se indique de cualquier otra manera, una
5 grupo de azúcar 2'-MOE está en la configuración β-D-ribosilo. “MOE” significa O-metoxietilo.

Como se usa en la presente descripción, el término “nucleósido 2'-MOE” se refiere a un nucleósido que comprende una entidad de azúcar 2'-MOE.

Como se usa en la presente descripción, el término “5-metilcitosina” se refiere a una citosina modificada con un grupo metilo unido en la posición 5. Una 5-metilcitosina es una
10 nucleobase modificada.

Como se usa en la presente descripción, el término “amelioato”, usado en referencia a un tratamiento, se refiere a una mejora en al menos un síntoma o marca distintiva con relación al mismo síntoma o marca distintiva en ausencia del tratamiento. En determinadas modalidades, la mejoría es la reducción en la gravedad o frecuencia de un síntoma o marca
15 distintiva o el retraso en la aparición o enlentecimiento de la progresión en la gravedad o frecuencia de un síntoma o marca distintiva. En ciertas modalidades, el síntoma o rasgo distintivo son convulsiones, hipotonía, trastornos de la integración sensorial, disfunciones motoras, disfunciones intelectuales y cognitivas, disfunciones del movimiento y del equilibrio, disfunciones visuales, retraso del lenguaje y del habla, retrasos en el neurodesarrollo, muerte
20 súbita inesperada en la epilepsia, retrasos en el desarrollo motor, retrasos en los hitos sociales y del lenguaje, acciones repetitivas, movimientos orales descoordinados, trastornos gastrointestinales (por ejemplo, reflujo gastroesofágico, diarrea, estreñimiento, dismotilidad, etc.) o problemas del sueño. En determinadas modalidades, las convulsiones son convulsiones focales, clónicas, tónicas y tónicas y clónicas generalizadas, convulsiones prolongadas (a
25 menudo duran más de 10 minutos), o convulsiones frecuentes (por ejemplo, convulsiones, mioclónicas, de ausencia, focales, estado de obnubilación, o convulsiones tónicas). En

determinadas modalidades, las convulsiones son convulsiones motoras focales, convulsiones tónicas, convulsiones tónico-clónicas generalizadas o convulsiones mioclónicas.

Como se usa en la presente descripción, el término “líquido cefalorraquídeo” o “LCR” se refiere al líquido que llena el espacio aproximadamente cerebro y la médula espinal. El término “líquido cefalorraquídeo artificial” o “aCSF” se refiere a un líquido preparado o fabricado que tiene ciertas propiedades del líquido cefalorraquídeo.

Como se usa en la presente descripción, el término “cantidad eficaz” de un compuesto oligomérico descrito en la presente descripción se refiere a una cantidad del compuesto oligomérico suficiente para, cuando se administra al sujeto, que incluye un efecto humano, resultados beneficiosos o deseados, que incluyen resultados clínicos. Por ejemplo, en el contexto del tratamiento de un trastorno relacionado con SCN2A, *p. ej.*, un trastorno relacionado con SCN2A causado por una mutación de ganancia de función, en un sujeto, una “cantidad eficaz” es una cantidad de un compuesto oligomérico que reduce la cantidad de convulsiones experimentadas por el sujeto, en comparación con la cantidad de convulsiones experimentadas por el sujeto antes de la administración del compuesto oligomérico. En algunas modalidades, una “cantidad eficaz” de un compuesto oligomérico es, cuando se administra a un sujeto con un trastorno relacionado con SCN2A, *p. ej.*, un trastorno relacionado con SCN2A causado por una mutación de ganancia de función, es suficiente para lograr una respuesta al tratamiento, tal como una disminución en uno o más síntomas, en comparación con la respuesta obtenida sin la administración del compuesto oligomérico.

Como se usa en la presente descripción, el término “gapmer” se refiere a un oligonucleótido modificado que comprende una región interna que tiene una pluralidad de nucleósidos que respaldan la escisión de RNasa H posicionada entre regiones externas que tienen uno o más nucleósidos, en donde los nucleósidos que comprenden la región interna son químicamente distintos de los nucleósidos o nucleósidos que comprenden las regiones externas. La región interna puede denominarse como la “brecha” y las regiones externas

pueden denominarse como los “segmentos de alas” o “segmentos de alas”. En determinadas modalidades, la región interna es una región desoxi. Las posiciones de la región interna o brecha se refieren al orden de los nucleósidos de la región interna y se cuentan a partir del extremo 5’ de la región interna. A menos que se indique de cualquier otra manera, “gapmer” se refiere a un motivo de azúcar. En determinadas modalidades, cada nucleósido del brecha es un 2’-β-D-desoxinucleósido. En determinadas modalidades, la brecha comprende un nucleósido sustituido por 2’ en la posición 1, 2, 3, 4, o 5 de la brecha, y el resto de los nucleósidos de la brecha son 2’-β-D-desoxinucleósidos. Como se usa en la presente descripción, el término “gapmer de MOE” se refiere a una brecha que tiene una brecha que comprende 2’-β-D-desoxinucleósidos y alas que comprenden 2’-MOE nucleósidos. Como se usa en la presente descripción, el término “gapmer de alas mixtas” se refiere a un gapmer que tiene alas que comprenden nucleósidos modificados que comprenden al menos dos modificaciones de azúcar diferentes. A menos que se indique de cualquier otra manera, un gapmer puede comprender uno o más enlaces internucleósidos modificados y/o nucleobases modificadas y tales modificaciones no necesariamente siguen el patrón gapmer de las modificaciones de azúcar.

Como se usa en la presente descripción, el término “enlace a internucleósidos” se refiere al enlace covalente entre nucleósidos contiguos en un oligonucleótido. Como se usa en la presente descripción, el término “enlace de internucleósido modificado” se refiere a cualquier enlace de internucleósido que no sea un enlace de internucleósido fosfodiéster. El término “enlace de internucleósido de fosforotioato” o “enlace de internucleósido de PS” se refiere a un enlace de internucleósido modificado en el que uno de los átomos de oxígeno no puente de un enlace de internucleósido de fosfodiéster se reemplaza con un átomo de azufre.

Como se usa en la presente descripción, el término “nucleósido enlazador” se refiere a un nucleósido que se une, ya sea directa o indirectamente, a un oligonucleótido a una entidad conjugada. Los nucleósidos enlazadores se encuentran dentro del enlazador conjugado de un compuesto oligomérico. Los nucleósidos enlazadores no se consideran parte de la porción de

oligonucleótido de un compuesto oligomérico, incluso si son contiguos al oligonucleótido.

Como se usa en la presente descripción, el término “nucleobase” se refiere a una nucleobase no modificada o una nucleobase modificada. Como se usa en la presente descripción, una “nucleobase no modificada” es adenina (A), timina (T), citosina (C), uracilo (U), o guanina (G). Como se usa en la presente descripción, una “nucleobase modificada” es un grupo de átomos que no son A, T, C, U, o G no modificados capaces de vincularse con al menos una nucleobase no modificada. Una “5-metilcitosina” es una nucleobase modificada. Una base universal es una nucleobase modificada que puede emparejarse con cualquiera de las cinco nucleobases no modificadas. Como se usa en la presente descripción, “secuencia de nucleobase” significa el orden de las nucleobases contiguas en un ácido nucleico u oligonucleótido diana independiente de cualquier modificación de enlace de azúcar u internucleósido.

Como se usa en la presente descripción, el término “nucleósido” se refiere a un compuesto o fragmento de un compuesto que comprende una nucleobase y una entidad de azúcar. La nucleobase y la entidad de azúcar son cada una independientemente no modificadas o modificadas. Como se usa en la presente descripción, el término “nucleósido modificado” se refiere a un nucleósido que comprende una nucleobase modificada y/o una entidad de azúcar modificada. Los nucleósidos modificados incluyen nucleósidos abásicos, que carecen de una nucleobase. El término “nucleósidos enlazados” se refiere a nucleósidos que están conectados en una secuencia contigua (*es decir*, no se presentan nucleósidos adicionales entre los que están enlazados). Un oligonucleótido puede describirse en la presente descripción como que comprende una secuencia de oligonucleósidos enlazados.

Como se usa en la presente descripción, el término “compuesto oligomérico” se refiere a un oligonucleótido y opcionalmente a uno o más elementos adicionales, tales como un grupo conjugado o grupo terminal. Un compuesto oligomérico puede emparejarse con un segundo compuesto oligomérico que es complementario al primer compuesto oligomérico o puede no

emparejarse. Un “compuesto oligomérico monocatenario” es un compuesto oligomérico no apareado. El término “dúplex oligomérico” significa un dúplex formado por dos compuestos oligoméricos que tienen secuencias de nucleobase complementarias. Cada compuesto oligomérico de un dúplex oligomérico puede denominarse “compuesto oligomérico dúplex”.

5 Como se usa en la presente descripción, el término “oligonucleótido” se refiere a una cadena de nucleósidos enlazados conectados mediante enlaces internucleósidos, en donde cada enlace nucleósido e internucleósido puede modificarse o no. A menos que se indique lo contrario, los oligonucleótidos consisten en 8-50 nucleósidos enlazados. Como se usa en la presente descripción, el término “oligonucleótido modificado” se refiere a un oligonucleótido, en
10 donde se modifica al menos un enlace nucleósido o internucleósido. Como se usa en la presente descripción, el término “oligonucleótido no modificado” se refiere a un oligonucleótido que no comprende ninguna modificación de nucleósidos o modificaciones de internucleósidos.

 Como se usa en la presente descripción, el término “portador o diluyente farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier sustancia adecuada para su uso en la
15 administración a un sujeto. Ciertos portadores permiten que las composiciones farmacéuticas se formulen como, por ejemplo, tabletas, píldoras, dragas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensión y pastillas para la ingestión oral por parte de un sujeto. En determinadas modalidades, un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable es agua estéril, solución salina estéril, solución amortiguadora estéril o líquido cefalorraquídeo artificial estéril.

20 Como se usa en la presente descripción, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier sal fisiológica y farmacéuticamente aceptable de un compuesto, *p. ej.*, un compuesto oligomérico. Las sales farmacéuticamente aceptables retienen la actividad biológica deseada del compuesto original y no otorgan efectos toxicológicos no deseados a este.

 Como se usa en la presente descripción, el término “composición farmacéutica” se
25 refiere a una mezcla de sustancias adecuadas para administrar a un sujeto. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede comprender un compuesto oligomérico y una solución acuosa

estéril.

Como se usa en la presente descripción, el término “sujeto” se refiere a cualquier organismo al que se pueda administrar un compuesto oligomérico descrito en la presente descripción, *p. ej.*, para fines terapéuticos. Los sujetos típicos incluyen cualquier animal (*p. ej.*,
 5 mamíferos tales como ratones, ratas, conejos, primates no humanos y seres humanos). Un sujeto puede buscar o estar en necesidad de tratamiento, requerir tratamiento, estar recibiendo tratamiento, estar recibiendo tratamiento en el futuro, o ser un ser humano o animal que está bajo el cuidado de un profesional capacitado para una enfermedad o afección particular.

En modalidades particulares, un “sujeto” es un sujeto humano. En modalidades
 10 adicionales, un sujeto humano es un sujeto pediátrico. Un sujeto pediátrico es un niño menor de 18 años, como por ejemplo menor de 17 años, menor de 16 años, menor de 15 años, menor de 14 años, menor de 13 años, menor de 12 años, menor de 11 años, menor de 10 años, menor de 9 años, menor de 8 años, menor de 7 años, menor de 6 años, menor de 5 años, menor de 4 años, menor de 3 años, menor de 2 años, menor de 1 año, menor de 6 meses, menor de 3
 15 meses o menor de 1 mes. En algunas modalidades, el sujeto pediátrico puede tener entre 2 y 18 años, *por ejemplo*, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 6 años, 7 años, 8 años, 9 años, 10 años, 11 años, 12 años, 13 años, 14 años, 15 años, 16 años, 17 años o 18 años. En algunas modalidades, el sujeto pediátrico puede tener entre 0 y 24 meses de edad, por ejemplo, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11
 20 meses, 12 meses, 13 meses, 14 meses, 15 meses, 16 meses, 17 meses, 18 meses, 19 meses, 20 meses, 21 meses, 22 meses, 23 meses o 24 meses de edad. En algunas modalidades, el sujeto pediátrico es un recién nacido. En modalidades adicionales, el sujeto pediátrico es un recién nacido prematuro. En algunas modalidades, el recién nacido tiene bajo peso al nacer con o sin prematuridad.

25 Como se usa en la presente descripción, el término “grupo de azúcar” se refiere a un grupo de azúcar no modificado o un grupo de azúcar modificado. Como se usa en la presente

descripción, el término “grupo de azúcar no modificado” se refiere a un grupo de 2'-OH(H) β -D-ribosilo, como se encuentra en el ARN (un “grupo de azúcar de ARN no modificado”), o un grupo de 2'-H) β -D-desoxirribosilo, como se encuentra en el ADN (un “grupo de azúcar de ADN no modificado”). Las porciones de azúcar no modificadas tienen un hidrógeno en cada una de las posiciones 1', 3', y 4', un oxígeno en la posición 3', y dos hidrógenos en la posición 5'. Como se usa en la presente descripción, los términos “grupo de azúcar modificado” o “azúcar modificado” se refieren a un grupo de azúcar furanosil modificado o un sustituto de azúcar.

Como se usa en la presente descripción, el término “síntoma o característica distintiva” se refiere a cualquier característica física o resultado de prueba que indique la existencia o extensión de una enfermedad o trastorno. En determinadas modalidades, un síntoma es evidente para un sujeto o para un profesional médico que examina o evalúa dicho sujeto. En determinadas modalidades, una marca distintiva es evidente en las pruebas diagnósticas invasivas, que incluyen, pero no se limitan a, pruebas post mórtem. En determinadas modalidades, una marca distintiva es evidente en una exploración por RM de cerebro.

Como se usa en la presente descripción, el término “trastorno relacionado con SCN2A” se refiere a una clase de enfermedades o trastornos genéticos neurológicos caracterizados por la función aberrante de SCN2A. Los trastornos relacionados con SCN2A incluyen los siguientes: por ejemplo, la epilepsia, la epilepsia pediátrica, Convulsiones neonatales/infantiles familiares benignas. Epilepsia grave de inicio temprano. encefalopatía epiléptica, encefalopatía epiléptica infantil temprana (*es decir*, encefalopatía epiléptica de aparición temprana), encefalopatía epiléptica de inicio tardío de las convulsiones, síndrome de Ohtahara, síndrome de espasmo infantil (*es decir*, síndrome de West), Síndrome de Lennox-Gastaut, Epilepsia generalizada con convulsiones febriles. Migración parcial de la epilepsia en la infancia (*es decir*, epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias), espasmos infantiles, trastorno del espectro autista, trastorno del movimiento, y las epilepsias resistentes a los fármacos. En algunas modalidades, un trastorno relacionado con SCN2A puede ser causado por una mutación de SCN2A de

ganancia de función. Los trastornos relacionados con SCN2A que pueden ser causados por una mutación de la SCN2A de ganancia de función incluyen, por ejemplo, síndrome de Ohtahara, epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias, encefalopatía epiléptica y del desarrollo (DEE), incluida la encefalopatía epiléptica (EE) de aparición temprana de la crisis. En algunas modalidades, una mutación de ganancia de función en SCN2A que se asocia con un trastorno relacionado con SCN2A incluye una mutación seleccionada del grupo que consiste en L210Q, A263V, E430A, R1882Q, G879R, Q1479H, V423L, G1593R, K1502N, V1601L, G211D, S1780I, D343H, y c.3986C>A p.(A1329D).

Compuesto oligomérico

Los métodos de la presente descripción comprenden administrar a un sujeto con un trastorno relacionado con SCN2A un compuesto oligomérico que comprende un gapmer de MOE 6-10-4 que tiene una secuencia (de 5' a 3') de CCACGACATATTTTCTACA (SEQ ID NO: 3); en donde cada uno de los nucleósidos 1-6 y 17-20 (de 5' a 3') son nucleósidos 2'-MOE y cada uno de los nucleósidos 7-16 son 2'-β-D-desoxinucleósidos; en donde los enlaces internucleósidos entre los nucleósidos 2 a 3, 3 a 4, 4 a 5, 5 a 6, 6 a 7, y 17 a 18 son enlaces internucleósidos fosfodiéster, los enlaces internucleósidos entre los nucleósidos 1 a 2, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 10 a 11, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 16 a 17, 18 a 19, y 19 a 20 son enlaces internucleósidos de fosforotioato; y en donde cada citosina es una 5-metilcitosina.

En algunas modalidades, el compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido modificado representado por la siguiente notación química:

${}^m\text{C}_{\text{es}}{}^m\text{C}_{\text{eo}}\text{A}_{\text{eo}}{}^m\text{C}_{\text{eo}}\text{G}_{\text{eo}}\text{A}_{\text{eo}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{eo}}\text{A}_{\text{es}}{}^m\text{C}_{\text{es}}\text{A}_{\text{e}}$ (SEQ ID NO: 3), en donde:

A = una nucleobase de adenina,

${}^m\text{C}$ = una nucleobase de 5-metilcitosina,

G = una nucleobase de guanina,

T = una nucleobase de timina,

e = un grupo de azúcar de 2'-MOE,

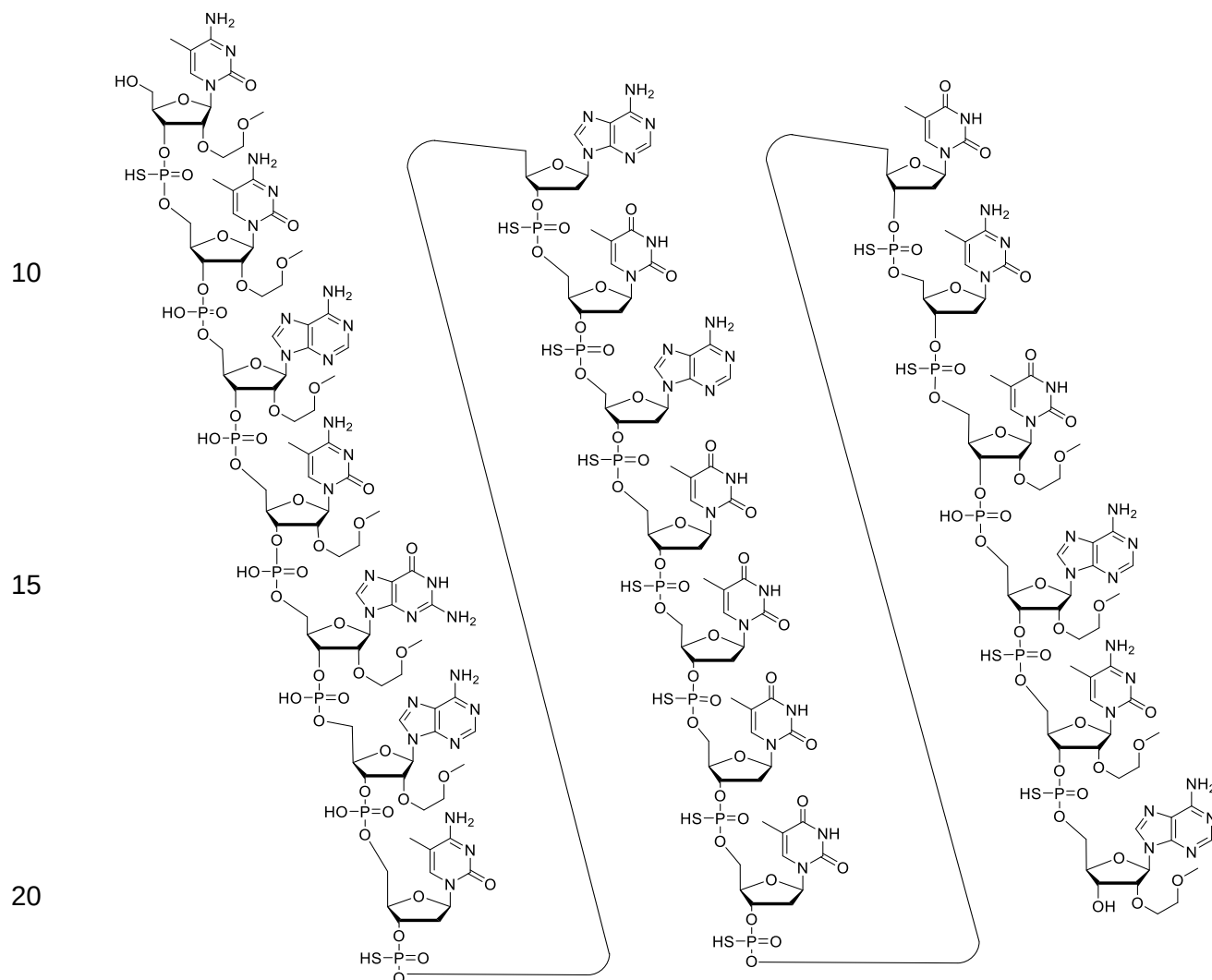
d = una entidad azúcar 2'-β-D-desoxirribosil,

s = un enlace internucleósido de fosforotioato, y

o = un enlace internucleósido fosfodiéster.

En algunas modalidades, el compuesto oligomérico es un oligonucleótido modificado

5 representado por la siguiente estructura química:

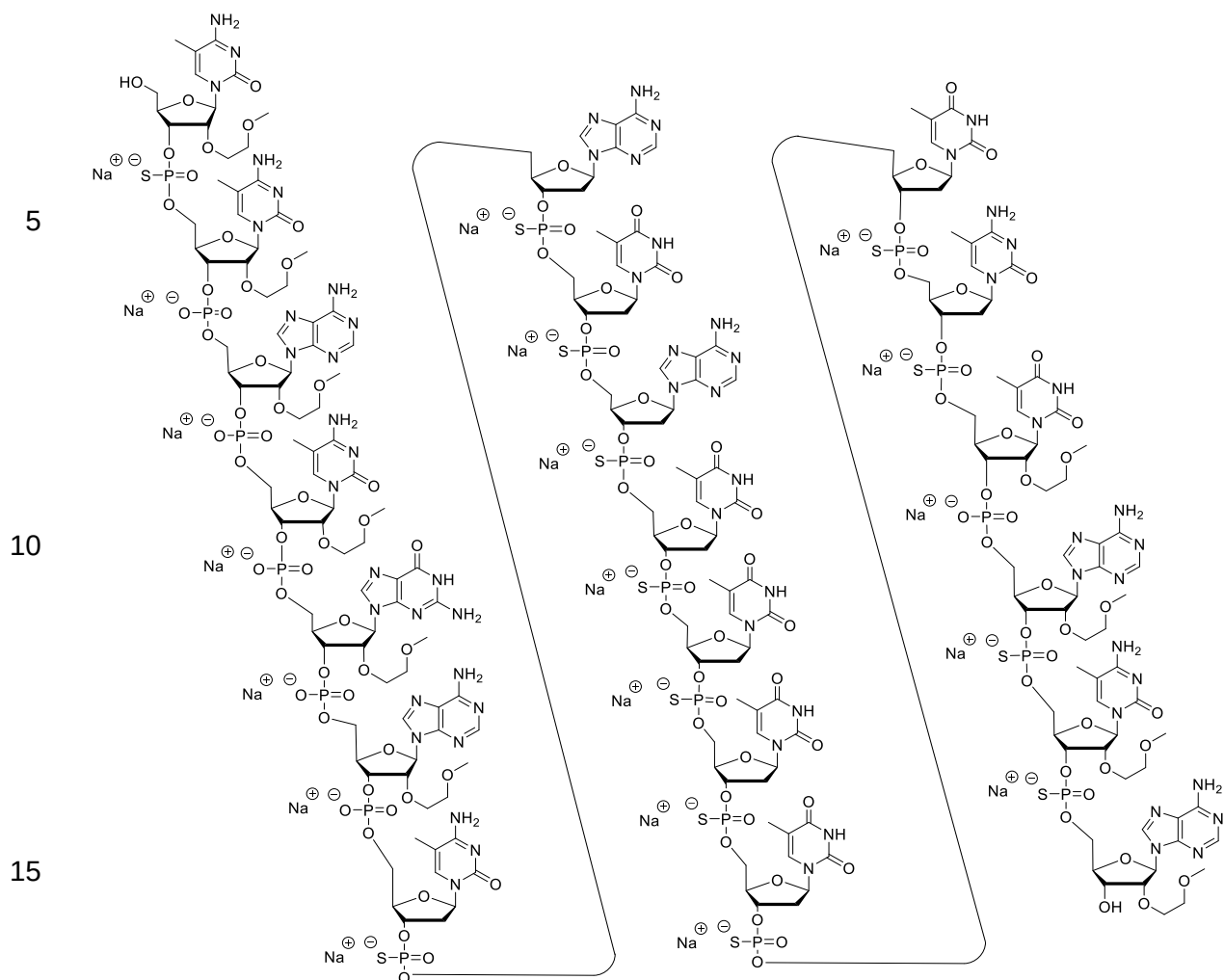


(SEQ ID NO: 3) o una sal de esta.

El oligonucleótido modificado puede ser una sal de sodio o una sal de potasio. En una modalidad, el oligonucleótido modificado es una sal de sodio.

25 En algunas modalidades, el oligonucleótido modificado puede representarse por la

siguiente estructura química:



(SEQ ID NO: 3).

En algunas modalidades, el compuesto oligomérico de la presente descripción también puede denominarse en la presente descripción “Compuesto 1” o “elsunursen”.

En el contexto de la presente descripción, el compuesto oligomérico de la descripción puede administrarse como parte de una composición farmacéutica que comprende el compuesto oligomérico y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica comprende o consiste en una solución salina estéril y el compuesto oligomérico. En determinadas modalidades, la solución salina estéril es solución salina de grado farmacéutico. En determinadas modalidades, una

composición farmacéutica comprende o consiste en el compuesto oligomérico y agua estéril. En determinadas modalidades, el agua estéril es agua de grado farmacéutico. En determinadas modalidades, una composición farmacéutica comprende o consiste en el compuesto oligomérico y solución salina amortiguada con fosfato (PBS). En determinadas modalidades, el PBS estéril es PBS de grado farmacéutico. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica comprende o consiste en el compuesto oligomérico y líquido cefalorraquídeo artificial ("LCR artificial" o "LCRa"). En determinadas modalidades, el líquido cefalorraquídeo artificial es de grado farmacéutico.

En determinadas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender el compuesto oligomérico de la descripción y uno o más excipientes. En determinadas modalidades, los excipientes se seleccionan de agua, soluciones salinas, alcohol, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilasa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

En el contexto de la presente descripción, el compuesto oligomérico puede administrarse a un sujeto mediante una inyección (*por ejemplo*, intravenosa, subcutánea, intramuscular, intratecalmente (IT), intracerebroventricularmente (ICV), intraneural, perineural, etc.). En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra a un sujeto intratecalmente.

Métodos de tratamiento de los trastornos relacionados con SCN2A

En la presente se describen métodos para reducir la cantidad de crisis epilépticas experimentadas por un sujeto con un trastorno relacionado con SCN2A causado por una mutación de ganancia de función en el gen SCN2A que comprende administrar al sujeto un compuesto oligomérico de la presente descripción.

La presente descripción también proporciona métodos para reducir la frecuencia de las convulsiones experimentadas por un sujeto con un trastorno relacionado con SCN2A que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto oligomérico de la

presente descripción. En algunas modalidades, el término “frecuencia de convulsiones” se refiere a la cantidad de convulsiones experimentadas por un sujeto en un período de tiempo determinado, *p. ej.*, un período de tiempo de un día, una semana, 14 días, 28 días, un mes, 3 meses, 6 meses o un año.

5 La presente descripción también proporciona métodos para reducir la cantidad de convulsiones diarias promedio experimentadas por un sujeto con un trastorno relacionado con SCN2A que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto oligomérico de la presente descripción.

10 La presente descripción también proporciona métodos para aumentar la cantidad de días sin crisis epilépticas experimentados por un sujeto con un trastorno relacionado con SCN2A que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto oligomérico de la presente descripción.

15 La presente descripción también proporciona métodos para reducir la carga de convulsiones experimentados por un sujeto con un trastorno relacionado con SCN2A o experimentados por un cuidador de un sujeto con un trastorno relacionado con SCN2A que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto oligomérico de la presente descripción. En algunas modalidades, el término “carga de convulsiones”, como se usa en la presente descripción, abarca la frecuencia de las convulsiones, la gravedad de las convulsiones y las cargas asociadas con la imprevisibilidad de las convulsiones. Las cargas asociadas con las convulsiones se discuten, *p. ej.*, en Berg *et al.*, *Epilepsia Open* 2019, 4:293-301, cuyos contenidos completos se incorporan en la presente descripción como referencia.

20 En algunas modalidades, los métodos de la presente descripción permiten lograr una reducción en las convulsiones desde el inicio además de, *p. ej.*, adicional a la reducción en las convulsiones en función del mejor estándar de atención disponible. En algunas modalidades, un
25 sujeto al que se le administra el Compuesto 1 en el contexto de la presente descripción en combinación con la terapia del estándar de atención experimenta una mayor reducción en la

cantidad de convulsiones, *p. ej.*, la cantidad de convulsiones diarias promedio, que un sujeto al que se le administra la terapia del estándar de atención pero al que no se le administra el Compuesto 1. En algunas modalidades, un sujeto al que se le administra el Compuesto 1 en el contexto de la presente descripción en combinación con la terapia del estándar de atención experimenta una mayor reducción en la frecuencia de las convulsiones que un sujeto al que se le administra la terapia del estándar de atención pero al que no se le administra el Compuesto 1. En algunas modalidades, un sujeto al que se le administra el Compuesto 1 en el contexto de la presente descripción en combinación con la terapia del estándar de atención experimenta un mayor aumento en la cantidad de días sin convulsiones que un sujeto al que se le administra la terapia del estándar de atención pero no se le administra el Compuesto 1. En algunas modalidades, un sujeto al que se le administra el Compuesto 1 en el contexto de la presente descripción en combinación con la terapia del estándar de atención experimenta una mayor disminución en la carga de convulsiones que un sujeto al que se le administra la terapia del estándar de atención pero al que no se le administra el Compuesto 1.

El término “terapia del estándar de atención”, como se usa en la presente descripción, abarca cualquier terapia (que no sea el Compuesto 1) que es útil para tratar un trastorno relacionado con SCN2A. En algunas modalidades, la terapia del estándar de atención puede comprender uno o más medicamentos bloqueadores del canal de sodio, *p. ej.*, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, valproato o topiramato.

En la presente también se describen métodos para tratar a un sujeto con un trastorno relacionado con SCN2A causado por una mutación de ganancia de función en el gen SCN2A que comprende administrar al sujeto un compuesto oligomérico de la presente descripción a una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg.

Los métodos descritos en la presente descripción pueden utilizarse para aliviar uno o más síntomas de la encefalopatía epiléptica del desarrollo de inicio temprano, incluyendo, por ejemplo, convulsiones, limitaciones en la comunicación, como retraso en el lenguaje y el habla;

disfunción autonómica; retraso en el desarrollo; anomalías gastrointestinales; trastornos del movimiento, como coreoatetosis, distonía, ataxia; ansiedad; problemas sensoriales; problemas de retención urinaria; irritabilidad; problemas del sueño (por ejemplo, incapacidad para conciliar el sueño e incapacidad para permanecer dormido); y problemas de comportamiento. Las crisis
5 epilépticas incluyen crisis epilépticas focales, clónicas, tónicas y clónicas generalizadas, crisis epilépticas prolongadas (a menudo duran más de 10 minutos) y crisis epilépticas frecuentes.

Los métodos descritos en la presente descripción para tratar a un sujeto con un trastorno relacionado con SCN2A pueden tener un efecto modificador de la enfermedad en el sujeto. El efecto modificador de la enfermedad puede incluir uno o más de, *p. ej.*, una reducción
10 en la frecuencia de las convulsiones experimentada por un sujeto, un aumento en la cantidad de días sin convulsiones experimentada por un sujeto; y un aumento en la supervivencia de un sujeto, en comparación con un sujeto al que se le administra la terapia del estándar de atención pero al que no se le administra el Compuesto 1, o en comparación con un sujeto que no se le trata. En algunas modalidades, el efecto modificador de la enfermedad también puede incluir
15 una curva de desarrollo normalizada que incluye uno o más de, *p. ej.*, un aumento de la capacidad de un sujeto para ser enfermero, para interactuar socialmente, procesar y/o manejar estímulos externos, para crecer y/o desarrollar lenguaje y/o habla, en comparación con un sujeto al que se le administra la terapia del estándar de atención pero no se le administra el Compuesto 1, o se le compara a un sujeto que no se le compara.

20 En algunas modalidades, los métodos de la presente descripción reducen la cantidad de convulsiones experimentadas por el sujeto, en comparación con la cantidad de convulsiones experimentadas por el sujeto antes de la administración del compuesto oligomérico. En algunas modalidades, las crisis epilépticas pueden incluir una o más de crisis epilépticas clónicas, tónicas, tónicas y clónicas generalizadas, prolongadas (a menudo duran más de 10 minutos) y
25 frecuentes. En algunas modalidades, las convulsiones pueden incluir una o más de convulsiones motoras focales, convulsiones tónicas, convulsiones tónico-clónicas generalizadas

y convulsiones mioclónicas.

En determinados aspectos, los métodos de la presente descripción comprenden una fase de aumento de la dosis (o una fase de ajuste de la dosis) y una fase de mantenimiento. Por lo general, la fase de aumento escalonado de la dosis se usa para determinar una dosis máxima para el sujeto y la fase de mantenimiento se usa para administrar la dosis máxima al sujeto de forma continua. En determinados aspectos, el método no incluye una fase de aumento escalonado de la dosis y una dosis seleccionada (también denominada en la presente descripción como una dosis de mantenimiento) se administra al sujeto de manera continua.

En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra a un sujeto en el contexto de la presente divulgación en una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 0,5 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 8 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 8 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 15 mg. En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra en una dosis de aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,2 mg, aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,4 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,6 mg, aproximadamente 0,7 mg, aproximadamente 0,8 mg, aproximadamente 0,9 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg,

aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg o aproximadamente 20 mg. En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra a una dosis de aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2,0 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,5 mg,

- 5 aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 12 mg o aproximadamente 15 mg. En una modalidad, el compuesto oligomérico se administra en una dosis de aproximadamente 1 mg. En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra en una dosis de aproximadamente 8 mg.

- En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra a una dosis de al
10 menos 0,25 mg. En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra a una dosis de al menos 0,5 mg. En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra a una dosis de al menos 0,75 mg. En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra a una dosis de al menos 1 mg. En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra en una dosis de al menos 0,25 mg, al menos 0,5 mg, al menos 0,75 mg, al menos 1 mg, al
15 menos 1,5 mg, al menos 2 mg, al menos 2,5 mg, al menos 3 mg, al menos 4 mg, al menos 5 mg, al menos 6 mg, al menos 7 mg, al menos 8 mg, al menos 9 mg, al menos 10 mg, al menos 11 mg, al menos 12 mg, al menos 13 mg, al menos 14 mg, al menos 15 mg, al menos 16 mg, al menos 17 mg, al menos 18 mg, al menos 19 mg o al menos 20 mg.

- En un aspecto, la dosificación del compuesto oligomérico puede titularse una o más
20 veces. En determinadas modalidades, la dosificación aumenta de 0,5 a 10 veces entre cada dosis titulada, de 1 a 10 veces o de 1,25 a 5 veces entre cada dosis titulada. En determinadas modalidades, la dosificación aumenta de 1,25 a 2 veces, de 1,5 a 3 veces, de 1,5 a 2,5 veces, o de 1,5 a 2 veces entre cada dosis titulada. En determinadas modalidades, la dosificación aumenta de 1,25 a 1,75 veces entre cada dosis titulada. En determinadas modalidades, la
25 dosificación se aumenta 2 veces, hasta 8 mg, seguido de no más de un aumento de 1,5 veces para todas las dosis posteriores.

En varias modalidades, la dosificación puede ajustarse hacia arriba o hacia abajo en el criterio médico de un médico en función de cualquier factor clínico tal como, por ejemplo, la respuesta del paciente, o la falta de respuesta, a una dosificación particular, resultados de laboratorio (*por ejemplo*, hemograma, resultados de ECG, resultados de la exploración cerebral, resultados de evaluaciones farmacocinéticas, etc.), enfermedad del paciente o eventos adversos.

El ajuste descendente de la dosis puede ocurrir cualquier cantidad de veces por cualquier factor tal como disminuir la dosis de 0,5 a 10 veces entre cada dosis ajustada descendentemente, disminuir la dosis de 1 a 10 veces o de 1,25 a 5 veces entre cada dosis ajustada descendentemente. En determinadas modalidades, la dosificación disminuye de 1,25 a 2 veces, 1,5 a 3 veces, 1,5 a 2,5 veces, o 1,5 a 2 veces entre cada dosis titulada hacia abajo. En determinadas modalidades, la dosificación disminuye de 1,25 veces a 1,75 veces entre cada dosis titulada. En determinadas modalidades, la dosificación disminuye 0,5 veces, 1 vez, o 2 veces. En una modalidad, el ajuste descendente de la dosis puede incluir el cese inmediato de la dosificación o una pausa en la dosificación.

En varias modalidades, la titulación ascendente puede seguirse por la titulación descendente. En otras modalidades, la titulación descendente puede seguirse por la titulación ascendente.

En determinadas modalidades, durante la fase de escalada de dosis, la dosis del compuesto oligomérico puede titularse desde una dosis inicial de aproximadamente 1 mg hasta una dosis máxima de al menos aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 32 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg,

aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg o más. En determinadas modalidades, durante la fase de escalada

5 de dosis, la dosis del compuesto oligomérico se titula desde una dosis inicial de aproximadamente 0,25 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10

10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg o aproximadamente 15 mg hasta una dosis máxima de al menos aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg,

15 aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg o más. En determinadas modalidades, la dosis máxima es de aproximadamente 4-100 mg, aproximadamente 4-50 mg, aproximadamente 4-25 mg, aproximadamente 4-15 mg, aproximadamente 1-10 mg, aproximadamente 1,5-10 mg,

20 aproximadamente 4-8 mg, aproximadamente 1 a 5 mg, aproximadamente 1,5 a 5 mg, aproximadamente 1,5 a 8 mg, aproximadamente 8-100 mg, aproximadamente 8-75 mg, aproximadamente 8-50 mg, aproximadamente 8-25 mg, o aproximadamente 8-15 mg. En determinadas modalidades, la dosis máxima es de aproximadamente 15-100 mg, aproximadamente 15-75 mg, aproximadamente 15-50 mg, aproximadamente 15-40 mg,

25 aproximadamente 15-30 mg, aproximadamente 15-25 mg. En determinadas modalidades, durante la fase de aumento escalonado de la dosis, la dosificación del compuesto oligomérico

se valora desde una dosis inicial de aproximadamente 1 mg hasta una dosis máxima de al menos aproximadamente 15 mg. En determinadas modalidades, durante la fase de aumento escalonado de la dosis, la dosificación del compuesto oligomérico se valora desde una dosis inicial de aproximadamente 1 mg hasta una dosis máxima de aproximadamente 32 mg. En

5 determinadas modalidades, durante la fase de aumento escalonado de la dosis, la dosificación del compuesto oligomérico se valora desde una dosis inicial de aproximadamente 1 mg hasta una dosis máxima de aproximadamente 32-64 mg. En determinadas modalidades, la dosificación del compuesto oligomérico se titula desde una dosis inicial de aproximadamente 1 mg hasta una dosis máxima de al menos 64 mg.

10 En determinadas modalidades, la dosis del compuesto oligomérico puede administrarse desde una dosis inicial de aproximadamente 1 mg hasta una dosis acumulativa de al menos aproximadamente 5 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg,

15 aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1 g, aproximadamente

20 10 g o aproximadamente 54 gramos o más. En determinadas modalidades, la dosis del compuesto oligomérico se administra desde una dosis inicial de aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg,

25 aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg,

aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg,
aproximadamente 19 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg o
aproximadamente 30 mg hasta una dosis acumulada de al menos aproximadamente 50 mg,
aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg,
5 aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg,
aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg,
aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg,
aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg,
aproximadamente 500 mg, aproximadamente 1 g, aproximadamente 10 g o aproximadamente
10 54 gramos o más.

En determinadas modalidades, la dosis acumulada es de aproximadamente 40-200 mg,
aproximadamente 50-200 mg, aproximadamente 50-175 mg, aproximadamente 50-150 mg,
aproximadamente 50-125 mg, aproximadamente 50-100 mg, aproximadamente 50-75 mg,
aproximadamente 40-50 mg, aproximadamente 75-200 mg, aproximadamente 75-175 mg,
15 aproximadamente 75-150 mg, aproximadamente 75-125 mg, aproximadamente 75-100 mg,
aproximadamente 100-200 mg, aproximadamente 100-175 mg, aproximadamente 100-150 mg,
aproximadamente 100-125 mg, aproximadamente 125-200 mg, aproximadamente 125-175 mg,
aproximadamente 125-150 mg, aproximadamente 150-200 mg o aproximadamente 150-175
mg. En determinadas modalidades, la dosificación del compuesto oligomérico se administra a
20 partir de una dosis inicial de aproximadamente 1 mg a una dosis acumulada de al menos
aproximadamente 40 mg o 50 mg. En determinadas modalidades, la dosificación del compuesto
oligomérico se administra a partir de una dosis inicial de aproximadamente 1 mg a una dosis
acumulada de al menos aproximadamente 100 mg. En determinadas modalidades, la
dosificación del compuesto oligomérico se administra a partir de una dosis inicial de
25 aproximadamente 1 mg a una dosis acumulada de al menos aproximadamente 40-100 mg, 50-
100 mg, 100 mg a 200 mg, 200 mg a 500 mg, aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1

g, aproximadamente 1 g a aproximadamente 10 g, aproximadamente 10 g a aproximadamente 540 g.

En algunas modalidades, la dosificación del compuesto oligomérico, que incluye aumentos y reducciones de la dosis durante el tratamiento, está determinada por un médico clínico en vista de la información disponible y las consideraciones relevantes. Las consideraciones relevantes pueden incluir cualquier consideración que un médico considere relevante, tal como, a modo de ejemplo no limitante, la salud general del paciente, la respuesta al tratamiento farmacológico, el estado y el tratamiento de enfermedades infecciosas, los signos vitales, los recuentos de convulsiones y/o los resultados de las pruebas, *p. ej.*, el hemograma, los resultados de ECG, los resultados de las exploraciones cerebrales, los resultados de las evaluaciones farmacocinéticas, *etc.*

En un aspecto, la dosis máxima se alcanza después de la administración de múltiples dosis tituladas del compuesto oligomérico. En determinadas modalidades, la dosis máxima de la fase de aumento de la dosis se alcanza después de la administración de 2-20 dosis tituladas del compuesto oligomérico, que incluye después de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 dosis tituladas del compuesto oligomérico. En determinadas modalidades, la dosis máxima de la fase de aumento de la dosis se alcanza después de la administración de 2-4, 2-10, 4-16, 4-12, 4-10, 4-8, 5-15, 5-12, 5-10, 5-8, 6-12, 6-10, 8-12, u 8-10 dosis tituladas del compuesto oligomérico. En determinadas modalidades, la dosis máxima de la fase de aumento de la dosis se alcanza después de la administración de hasta aproximadamente 4 a aproximadamente 12 dosis tituladas del compuesto oligomérico. En otras modalidades, no se necesita titulación para alcanzar la dosis máxima, *p. ej.*, la dosis 1 es la dosis máxima.

En un aspecto, cada administración de la dosis titulada del compuesto oligomérico se separa por aproximadamente 3-20 semanas. En determinadas modalidades, cada administración de la dosis titulada del compuesto oligomérico se separa por aproximadamente 1 semana, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 semanas. En

- determinadas modalidades de la fase de aumento de la dosis, la dosis titulada del compuesto oligomérico se administra aproximadamente cada 4-6 semanas. En determinadas modalidades, cada administración de la dosis titulada del compuesto oligomérico se separa por al menos aproximadamente 6 semanas. En determinadas modalidades, cada administración de la dosis titulada del compuesto oligomérico se separa por al menos aproximadamente 2-4 semanas. En otras modalidades, cada administración de la dosis titulada del compuesto oligomérico se separa por al menos aproximadamente 2 semanas, al menos aproximadamente 3 semanas, o al menos aproximadamente 4 semanas. En determinadas modalidades, una dosis titulada del compuesto oligomérico se administra no más frecuentemente que cada 6 semanas. En otras modalidades, una dosis titulada del compuesto oligomérico se administra no más frecuentemente que cada 4 semanas. En otras modalidades, una dosis titulada del compuesto oligomérico se administra no más frecuentemente que cada 3 semanas. En otras modalidades, una dosis titulada del compuesto oligomérico se administra no más frecuentemente que cada 2 semanas.
- En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra a un sujeto cada semana. En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra a un sujeto cada 2 semanas. En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra a un sujeto cada 3 semanas. En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra a un sujeto cada 4 semanas. En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra a un sujeto cada 6 semanas. En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra a un sujeto cada 8 semanas. En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra a un sujeto cada 10 semanas. En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra a un sujeto cada 12 semanas. En algunas modalidades, el compuesto oligomérico se administra a un sujeto cada mes.
- En determinadas modalidades, durante la fase de aumento escalonado de la dosis, la dosificación del compuesto oligomérico se valora desde una dosis inicial de aproximadamente 1

mg hasta una dosis máxima de aproximadamente 15 mg. En determinadas modalidades, durante la fase de aumento escalonado de la dosis, la dosificación del compuesto oligomérico se valora desde una primera dosis de aproximadamente 1 mg hasta una segunda dosis de aproximadamente 2 mg, y opcionalmente hasta una tercera dosis de aproximadamente 4 mg, y 5 opcionalmente hasta una cuarta dosis de hasta aproximadamente 8 mg, y opcionalmente hasta una quinta dosis de hasta aproximadamente 12 mg, y opcionalmente hasta una sexta dosis de aproximadamente 15 mg. En determinadas modalidades, la cuarta dosis de aproximadamente 8 mg se titula a una quinta dosis de aproximadamente 15 mg. En determinadas modalidades, 2-6 semanas separan la administración de cada dosis titulada. En otras modalidades, la titulación 10 puede continuar hasta una dosis máxima de 100 mg.

En un aspecto, el método de tratamiento comprende además administrar una dosis de mantenimiento durante una fase de mantenimiento. En determinadas modalidades, la fase de mantenimiento sigue la fase de aumento de la dosis. En determinadas modalidades, la dosis de mantenimiento es la dosis máxima después de la fase de aumento de la dosis. En otras 15 modalidades, la dosis de mantenimiento se selecciona y se administra a un sujeto sin que el sujeto se someta a una fase de aumento de la dosis.

En determinadas modalidades, la dosis de mantenimiento se administra aproximadamente cada 16-20 semanas o cada 2-20 semanas. En determinadas modalidades, la dosis de mantenimiento se administra aproximadamente cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 20 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 semanas. En ciertas modalidades, la dosis de mantenimiento se administra aproximadamente cada 1-4 semanas, 1-6 semanas, 1-8 semanas, 1-16 semanas, 2-16 semanas, 2-8 semanas, 6-18 semanas, 6-16 semanas, 6-14 semanas, 6-12 semanas, 6-10 semanas, 8-18 semanas, 8-16 semanas, 8-14 semanas, 8-12 semanas, 8-10 semanas, 10-18 semanas, 10-16 semanas, 10-14 semanas o 10-12 semanas. En determinadas modalidades, 25 la dosis de mantenimiento se administra aproximadamente cada 12 semanas.

En un aspecto de los métodos de tratamiento, la dosis de mantenimiento se administra

después de que la dosis máxima, como se describe en la presente descripción, se ha alcanzado durante la fase de aumento escalonado de la dosis. En determinadas modalidades, la dosis de mantenimiento se administra después de una dosis máxima de aproximadamente 1-15 mg, p. ej., una dosis máxima de aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 12 mg o aproximadamente 15 mg. En determinadas modalidades, la dosis de mantenimiento se administra después de que se ha alcanzado la dosis máxima de aproximadamente 15 mg. En determinadas modalidades, la dosis de mantenimiento se administra después de que se ha alcanzado una dosis máxima mayor que 15 mg. En determinadas modalidades, la dosis de mantenimiento se administra después de que se ha alcanzado una dosis máxima de aproximadamente 15-32 mg. En determinadas modalidades, el efecto de mantenimiento se administra después de que se ha alcanzado una dosis máxima de aproximadamente 30-50 mg. En determinadas modalidades, la dosis de mantenimiento se administra después de que se ha alcanzado una dosis máxima mayor que 50 mg.

En un aspecto, se administran múltiples dosis de mantenimiento. En determinadas modalidades, cada administración de la dosis de mantenimiento se separa por aproximadamente 2-20 semanas. En determinadas modalidades, cada administración de la dosis de mantenimiento se separa por aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 semanas. En varias modalidades, cada administración de la dosis de mantenimiento se separa por aproximadamente un mes. En determinadas modalidades, cada administración de la dosis de mantenimiento se separa por aproximadamente 8-16, 8-14, 8-12, 8-10, 10-16, 10-14, o 10-12 semanas. En determinadas modalidades, la dosis de mantenimiento se administra al menos aproximadamente cada 12 semanas.

En un aspecto, las dosis de mantenimiento se administran durante un período de 6

meses o más. En determinadas modalidades, las dosis de mantenimiento se administran durante el resto de la vida de un sujeto. En determinadas modalidades, las dosis de mantenimiento se administran durante al menos 1-50 años. En determinadas modalidades, las dosis de mantenimiento se administran durante al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 años. En determinadas modalidades, las dosis de mantenimiento se administran durante al menos 2-50 años, 2-40 años, 2-35 años, 2-30 años, 2-25 años, 2-20 años, 2-15 años, 2-10 años, o 2-5 años. En determinadas modalidades, las dosis de mantenimiento se administran durante al menos 2 años.

En un aspecto, el método de tratamiento comprende inhibir la expresión de SCN2A en células neuronales en el sujeto. En varios aspectos, el método de tratamiento comprende inhibir la expresión del ARNm de SCN2A en el sujeto en aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 35 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente, aproximadamente 95 %, o más de aproximadamente 95 %, pero menos de 100 %. En otros aspectos, se logra aproximadamente 25 % a aproximadamente 50 % o aproximadamente 35 % a aproximadamente 40 % de inactivación del ARNm de SCN2A.

En un aspecto, al sujeto se le ha diagnosticado DEE de aparición temprana antes de un año de edad. En otro aspecto, al sujeto se le ha diagnosticado DEE de aparición temprana antes de los tres meses de edad. En determinadas modalidades, al sujeto se le ha diagnosticado DEE de inicio temprano antes de dos meses o antes de un mes de edad. En determinadas modalidades, al sujeto se le ha diagnosticado DEE de inicio temprano *en el útero*. Típicamente, el diagnóstico comprende determinar que el sujeto porta una mutación de SCN2A antes de administrar el compuesto oligomérico. Cualquier mutación de SCN2A puede usarse

para diagnosticar la DEE de aparición temprana, incluida cualquier mutación de SCN2A conocida y cualquier mutación de SCN2A identificada en el futuro. En determinadas modalidades, la mutación de SCN2A comprende uno o más de A263V, E430A, E430G, R1882Q, G879R, G1593R, K1502N, V1601L, G211D, S1780I, D343H, R1626Q, G882E, M1545V, L210Q, Q1479H, N1662D, F1597L, V423L, A215T, I891T, A1329D, o una combinación de estas. En algunas modalidades, la mutación de SCN2A comprende uno o más de Q1531K, L1563V, E1321K, Y1589C, M252V, R223E, L1330F, V208E, R36G, R1882G, D343G, V261L, F1651C, R1319Q, A263V, Q383E, V1325I, K908E, V261M, S987I, R1629H, R1882Q, M1338T, E999K, R856Q, V423L, S1336Y, R1626Q, G882E, N212D, E1211K, D195G, L1342P, R220Q, R853Q, R1435*, K503fs*, R937C, o una combinación de estas. En algunas modalidades, la mutación SCN2A comprende una o más de L210Q, A263V, E430A, R1882Q, G879R, Q1479H, V423L, G1593R, K1502N, V1601L, G211D, S1780I, D343H y A1329D, o una combinación de estas. En algunas modalidades, la mutación SCN2A comprende A1329D.

En un aspecto, el sujeto es un animal humano o no humano. En determinadas modalidades, el sujeto es un ser humano. En determinadas modalidades, el sujeto es un ser humano de 2 años a 18 años de edad. En otras modalidades, el sujeto es un ser humano mayor de 2 años o menor de 18 años. En otras modalidades, el sujeto es un ser humano mayor de 18 años.

En determinadas modalidades, el sujeto es un ser humano menor de 2 años. En determinadas modalidades, el sujeto es un ser bebé humano. En modalidades adicionales, el bebé es de 6 meses o menor, 5 meses o menor, 4 meses o menor, 3 meses o menor, 2 meses o menor o 1 mes o menor.

En determinadas modalidades, el sujeto es un ser humano recién nacido. En modalidades adicionales, el recién nacido es un recién nacido a término, es *decir*, nacido después de 39 o más semanas de gestación. En otras modalidades, el recién nacido es un recién nacido prematuro, es *decir*, nacido después de menos de 39 semanas de gestación. En

algunas modalidades, el sujeto es un recién nacido prematuro humano después de menos de 38 semanas, menos de 37 semanas, menos de 36 semanas, menos de 35 semanas, menos de 34 semanas, menos de 33 semanas, menos de 32 semanas, o menos de 31 semanas, menos de 30 semanas, o menos de 28 semanas de gestación. En varias modalidades, el recién nacido
5 tiene un bajo peso al nacer independientemente de la edad gestacional.

Un compuesto oligomérico descrito en la presente descripción puede administrarse a un sujeto en el contexto de la presente invención en combinación con otro agente o terapia, *p. ej.*, un agente antiepilepsia. Ejemplos no limitativos de agentes antiepilépticos incluyen
10 brivaracetam, carbamazepina, clobazam, clonazepam, diazepam, divalproex, eslicarbazepina, etosuximida, ezogabina, felbamato, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, lorazepam, oxcarbazepina, permpanel, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, primidona, rufinamida, tigabina, topiramato, ácido valproico, vigabatrina, zonisamida y cannabidiol. En una modalidad, un compuesto oligomérico se administra en combinación con carbamazepina.

Además de la administración intratecal, los compuestos oligoméricos descritos en la
15 presente descripción también pueden administrarse, por ejemplo, por administración oral, parenteral, intracerebroventricular, intraparenquimatosa, bucal, sublingual, nasal, rectal, en parche, bomba, o transdérmica. La administración parenteral incluye los modos intravenoso, intraperitoneal, subcutáneo, intramuscular, transepitelial, nasal, intrapulmonar, intratecal, intracisternal, intracerebroventricular, intraparenquimatoso, rectal y tópico.

20 Otros trastornos del gen SCN2A que pueden tratarse según los métodos descritos en esta solicitud incluyen la encefalopatía epiléptica o del desarrollo (EED), como el síndrome de Ohtahara; la epilepsia con crisis focales migratorias de la infancia (EIMFS); la EED infantil y de la niñez, por ejemplo, el síndrome de West y el síndrome de Lennon-Gastaut; el síndrome de Dravet; las epilepsias generalizadas idiopáticas/genéricas (EGI/EGG); la epilepsia del lóbulo
25 temporal; la epilepsia mioclónica astática (EMA); la epilepsia parcial migratoria de la infancia (EPMSI); y las migrañas hemipléjicas familiares, con o sin epilepsia. En determinadas

modalidades, el trastorno relacionado a SCN2A es la encefalopatía epiléptica de aparición tardía de la convulsión. En determinadas modalidades, el trastorno relacionado con SCN2A es Convulsiones Neonatales-Infantiles Familiares Benignas. En determinadas modalidades, el trastorno relacionado con SCN2A es una discapacidad intelectual (ID). En determinadas modalidades, el trastorno relacionado con SCN2A es un trastorno del espectro autista (ASD).

Los métodos de tratamiento descritos en la presente descripción pueden usarse para mejorar uno o más síntomas de trastornos de SCN2A, que incluyen convulsiones, hipotonía, problemas sensoriales, tales como trastornos de integración sensorial, retrasos y disfunciones del desarrollo motor, disfunciones intelectuales y cognitivas, disfunciones de movimiento y equilibrio, disfunciones visuales, retraso del lenguaje y del habla, trastornos gastrointestinales, retrasos del neurodesarrollo, y problemas del sueño. Las crisis epilépticas incluyen crisis epilépticas focales, clónicas, tónicas y clónicas generalizadas, crisis epilépticas prolongadas (a menudo duran más de 10 minutos) y crisis epilépticas frecuentes.

En algunas modalidades, la administración de un compuesto oligomérico a un sujeto que lo necesita en el contexto de la presente descripción resulta en una disminución en la frecuencia de las convulsiones experimentadas por el sujeto, en comparación con la frecuencia de las convulsiones experimentadas por el sujeto antes de la administración del compuesto oligomérico. En algunas modalidades, la administración de un compuesto oligomérico a un sujeto que lo necesita en el contexto de la presente descripción resulta en una disminución de al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 % al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 % o

al menos aproximadamente 95 % en la frecuencia de las convulsiones experimentadas por el sujeto, en comparación con la frecuencia de las convulsiones experimentadas por el sujeto antes de la administración del compuesto oligomérico. En algunas modalidades, una disminución en la frecuencia de las convulsiones en el sujeto se observa al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 4 semanas, al menos 6 semanas, al menos 8 semanas, al menos 10 semanas, al menos 12 semanas, al menos 14 semanas o al menos 16 o más semanas después del inicio de la administración de un compuesto oligomérico. En algunas modalidades, se observa una disminución en la frecuencia de las convulsiones experimentadas por el sujeto dentro de los 28 días después del inicio de la administración del compuesto oligomérico. En algunas modalidades, el término “frecuencia de convulsiones” se refiere a la cantidad de convulsiones experimentadas por un sujeto en un período de tiempo determinado, *p. ej.*, un período de tiempo de 28 días.

En algunas modalidades, la administración de un compuesto oligomérico a un sujeto con un trastorno relacionado con SCN2A en el contexto de la presente descripción resulta en una disminución en la cantidad de convulsiones diarias promedio experimentadas por el sujeto, en comparación con la cantidad de convulsiones diarias promedio experimentadas por el sujeto antes de administrar el compuesto oligomérico. En algunas modalidades, administrar un compuesto oligomérico a un sujeto que lo necesita en el contexto de la presente descripción resulta en una disminución de al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 % o al menos aproximadamente 95 % en la cantidad promedio

de crisis epilépticas diarias que experimentó el sujeto, en comparación con la cantidad promedio de crisis epilépticas diarias experimentadas por el sujeto antes de la administración de un compuesto oligomérico. En algunas modalidades, una disminución en la cantidad de convulsiones diarias promedio experimentadas por el sujeto se observa al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 4 semanas, al menos 6 semanas, al menos 8 semanas, al menos 10 semanas, al menos 12 semanas, al menos 14 semanas o al menos 16 o más semanas después del inicio de la administración de un compuesto oligomérico. En otras modalidades, se observa una disminución en la cantidad de convulsiones diarias promedio dentro de las 24 horas después del inicio de la administración de un compuesto oligomérico. En algunas modalidades, se observa una disminución en la cantidad de crisis epilépticas diarias promedio dentro de los 28 días después del inicio de la administración del compuesto oligomérico. En algunas modalidades, se observa una disminución en la cantidad de convulsiones diarias promedio después de la administración de una dosis única del compuesto oligomérico. En algunas modalidades, se observa una disminución en la cantidad de crisis epilépticas diarias promedio después de la administración de dosis múltiples del compuesto oligomérico, *es decir*, dos dosis del compuesto oligomérico, tres dosis del compuesto oligomérico, o cuatro o más dosis del compuesto oligomérico.

En algunas modalidades, la administración de un compuesto oligomérico a un sujeto con un trastorno relacionado con SCN2A en el contexto de la presente descripción resulta en una disminución en la frecuencia de las convulsiones motoras focales experimentadas por el sujeto, en comparación con la frecuencia de las convulsiones motoras focales experimentadas por el sujeto antes de la administración del compuesto oligomérico. En algunas modalidades, la administración de un compuesto oligomérico a un sujeto que lo necesita en el contexto de la presente descripción resulta en una disminución de al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos

aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 % al menos aproximadamente 80 %, al menos

5 aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 % o al menos aproximadamente 95 % en la frecuencia de las convulsiones motoras focales experimentadas por el sujeto, en comparación con la frecuencia de las convulsiones motoras focales experimentadas por el sujeto antes de la administración del compuesto oligomérico.

En algunas modalidades, la administración de un compuesto oligomérico a un sujeto con

10 un trastorno relacionado con SCN2A en el contexto de la presente descripción resulta en una disminución en la frecuencia de las convulsiones tónicas experimentadas por el sujeto, en comparación con la frecuencia de las convulsiones tónicas experimentadas por el sujeto antes de la administración del compuesto oligomérico. En algunas modalidades, la administración de un compuesto oligomérico a un sujeto que lo necesita en el contexto de la presente descripción

15 resulta en una disminución de al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60

20 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 % al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 % o al menos aproximadamente 95 % en la frecuencia de las convulsiones tónicas experimentadas por el sujeto, en comparación con la frecuencia de las convulsiones tónicas experimentadas por el sujeto antes de la administración del compuesto

25 oligomérico.

En algunas modalidades, la administración de un compuesto oligomérico a un sujeto con

un trastorno relacionado con SCN2A en el contexto de la presente descripción resulta en una disminución en la frecuencia de las convulsiones mioclónicas experimentadas por el sujeto, en comparación con la frecuencia de las convulsiones mioclónicas experimentadas por el sujeto antes de la administración del compuesto oligomérico. En algunas modalidades, la

5 administración de un compuesto oligomérico a un sujeto que lo necesita en el contexto de la presente descripción resulta en una disminución de al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, 10 al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 % al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 % o al menos aproximadamente 95 % en la frecuencia de los mioclónicos experimentados por el sujeto, en comparación con la 15 frecuencia de las convulsiones mioclónicas experimentadas por el sujeto antes de la administración del compuesto oligomérico.

Las descargas epileptiformes interictales (IED) son patrones anormales de actividad eléctrica del cerebro que se producen entre las convulsiones en pacientes con epilepsia (Smith *et al.*, *Elife*. 2022 Ene 20;11:e73541. doi: 10.7554/eLife.73541. PMID: 35050851; PMCID: 20 PMC8813051). Se ha informado que los IED en niños con epilepsia idiopática pueden afectar tanto la función cognitiva como el rendimiento académico. (Cheng *et al.*, *BMC Neurol*. 2020 Jun 6;20(1):233. doi: 10.1186/s12883-020-01807-z. PMID: 32505173; PMCID: PMC7275426). Los IED se pueden medir de forma no invasiva mediante electroencefalografía (EEG), una técnica 25 que registra la actividad eléctrica en el cerebro a través de electrodos colocados en el cuero cabelludo. Esto permite monitorear los cambios en la frecuencia de los IED en tiempo real sin causar molestias al sujeto.

Sin desear limitarse a una teoría específica, se cree que los IED pueden usarse clínicamente, *p. ej.*, para evaluar los efectos de diversas terapias en sujetos con DEE. Por ejemplo, los IED pueden servir como un biomarcador objetivo para la presencia y gravedad de la actividad epiléptica. Al medir la frecuencia y la distribución en el cerebro de los IED antes y después de administrar un tratamiento farmacológico, se puede monitorear la eficacia del fármaco para reducir la actividad epiléptica. También se cree que los cambios en la frecuencia y la distribución de los IED pueden ser detectables antes de cualquier cambio significativo en la frecuencia de las convulsiones u otros signos clínicos. Por lo tanto, los IED pueden proporcionar una indicación temprana de la eficacia del fármaco en el tratamiento de la DEE en un ensayo clínico, y pueden usarse para informar el compromiso del objetivo y las estrategias de administración de dosis. También se cree que una disminución en la frecuencia de los IED después del tratamiento farmacológico puede estar asociada con una mejora en el control de las crisis epilépticas y los resultados cognostivos. Por lo tanto, el monitoreo de los IED durante un ensayo clínico puede proporcionar información valiosa sobre los posibles beneficios a largo plazo del tratamiento.

En algunas modalidades, la administración de un compuesto oligomérico a un sujeto que lo necesita en el contexto de la presente descripción resulta en una disminución en la frecuencia de IED en el sujeto, en comparación con la frecuencia de IED en el sujeto antes de administrar un compuesto oligomérico. En algunas modalidades, administrar un compuesto oligomérico a un sujeto que lo necesita en el contexto de la presente descripción resulta en una disminución de al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %

o al menos aproximadamente 80 % en frecuencia de IED en el sujeto, en comparación con la frecuencia de IED en el sujeto antes de administrar un compuesto oligomérico. En algunas modalidades, la disminución de la frecuencia de IED en el sujeto se observa al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 6

5 semanas, al menos 8 semanas, al menos 10 semanas, al menos 12 semanas, al menos 14 semanas o al menos 16 o más semanas después del inicio de la administración de un compound. In algunas modalidades, administrar un compuesto oligomérico a un sujeto que lo necesita en el contexto de la presente descripción resulta en una disminución en la frecuencia de señales de electroencefalografía integrada por amplitud (aEEG), en comparación con la

10 frecuencia de señales de aEEG en el sujeto antes de administrar un compuesto oligomérico. En algunas modalidades, administrar un compuesto oligomérico a un sujeto que lo necesita en el contexto de la presente descripción resulta en una disminución de al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 15 %, al menos

15 aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 35 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos

aproximadamente 45 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos

aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 % o al menos aproximadamente 80 % en frecuencia de señales de aEEG en el sujeto, en comparación con la frecuencia de señales

20 de aEEG en el sujeto antes de administrar un compuesto oligomérico. En algunas modalidades, la disminución en la frecuencia de las señales de aEEG en el sujeto se observa al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 6

semanas, al menos 8 semanas, al menos 10 semanas, al menos 12 semanas, al menos 14 semanas o al menos 16 semanas o más después del inicio de la administración de un

25 compuesto oligomérico. En otras modalidades, la disminución en la frecuencia de las señales de aEEG en un sujeto se observa dentro de las 24 horas después del inicio de la administración

de un compuesto oligomérico.

EJEMPLIFICACIÓN DE LA INVENCIÓN

Ejemplo 1: Ensayo clínico continuo para investigar la seguridad y la eficacia de dosis múltiples del compuesto 1 en participantes pediátricos con encefalopatía epiléptica y del desarrollo de SCN2A de inicio temprano

Este es un ensayo clínico continuo, en parte no aleatorizado, abierto, y en parte aleatorizado, controlado con procedimiento de placebo, doble ciego, para explorar la seguridad, tolerabilidad, PK y eficacia de dosis ascendentes del Compuesto 1 en participantes pediátricos con DEE de SCN2A de aparición temprana, de 2 a 18 años de edad. El ensayo se lleva a cabo en 4 partes: la parte 1 preliminar de seguridad (abierta), la parte A de aumento escalonado de la dosis (doble ciego), la parte B confirmatoria (doble ciego), seguida de una extensión abierta en la parte C.

PARTE 1: SEGURIDAD PRELIMINAR

Objetivo	Criterio de valoración
Primario	
Evaluar la seguridad y tolerabilidad del Compuesto 1 administrado mediante inyección intratecal (IT) en participantes con DEE de SCN2A de aparición temprana	Incidencia y gravedad de los eventos adversos causados por el tratamiento (EAET) Cambios en los hallazgos en los exámenes físicos y neurológicos Cambios en las características del videoelectroencefalograma (vEEG), según lo determinado por un lector central. Cambios en las mediciones de los signos vitales

	Objetivo	Criterio de valoración
5		Cambios en los resultados de laboratorio clínico Cambios en los parámetros del electrocardiograma (ECG)
	Secundario	
10	Explorar la eficacia preliminar del Compuesto 1 en participantes con DEE de SCN2A de aparición temprana	Frecuencia de las convulsiones cada 28 días, según lo evaluado por el diario de convulsiones, durante el período posterior a la administración de la 4 ^a dosis
15		Frecuencia de las convulsiones cada 28 días durante el período de tiempo inmediatamente después de cada administración de la dosis
20		Cambio porcentual con respecto al inicio en la frecuencia de las convulsiones para 28 días durante el período de tiempo inmediatamente después de la administración de cada dosis
25		Respuesta, definida como una reducción ≥ 50 % en la frecuencia de las convulsiones para 28 días durante el período de tiempo inmediatamente después de cada administración de la dosis
	PK	

	Objetivo	Criterio de valoración
5	Caracterizar la farmacocinética (PK) del Compuesto 1	Concentraciones plasmáticas y de líquido cefalorraquídeo (LCR) del Compuesto 1 Parámetros PK del compuesto 1 en plasma
	Exploratorios	
10	Explorar la eficacia preliminar adicional del Compuesto 1	Características del electroencefalograma (EEG), que incluyen, entre otras, convulsiones electrográficas, descargas epileptiformes interictales, frecuencia de fondo y características del sueño en cada punto cronológico posterior a la dosis
15	Evaluar el impacto del Compuesto 1 en los marcadores inflamatorios	Niveles de marcadores inflamatorios (incluida la proteína C reactiva [CRP] y el complemento [prueba de la actividad total del complemento: CH50, C3a, Bb y C5a], fibrinógeno)
	Evaluar el potencial de inmunogenia hacia el Compuesto 1	Presencia de anticuerpos antifármaco (AAF) en plasma

PARTE A: AUMENTO DE LA DOSIS

	Objetivo	Criterio de valoración
20	Primario	
25	Evaluar la seguridad y tolerabilidad de dosis ascendentes del Compuesto 1 administradas mediante inyección intratecal (IT) en participantes con DEE	Incidencia y gravedad de los EAET Cambios en los hallazgos en los exámenes físicos y neurológicos Cambios en las características del vEEG

Objetivo	Criterio de valoración
5 de SCN2A de aparición temprana.	según lo determinado por un lector central Cambios en las mediciones de los signos vitales Cambios en los resultados de laboratorio clínico Cambios en los parámetros de ECG
Secundario	
10 15 20 25 Explorar la eficacia preliminar del Compuesto 1 en comparación con el placebo en participantes con DEE de SCN2A de aparición temprana	Frecuencia de las convulsiones cada 28 días, según lo evaluado por el diario de convulsiones, durante el período posterior a la administración de la 6ª dosis Frecuencia de las convulsiones cada 28 días durante el período de tiempo inmediatamente después de cada administración de la dosis Cambio porcentual con respecto al inicio en la frecuencia de las convulsiones para 28 días durante el período de tiempo inmediatamente después de la administración de cada dosis Respuesta, definida como una reducción ≥ 50 % en la frecuencia de las convulsiones para 28 días durante el período de tiempo inmediatamente después de cada

Objetivo	Criterio de valoración
	administración de la dosis
PK	
5 Caracterizar la PK del Compuesto 1	Concentraciones de CSF y plasmáticas del Compuesto 1 Parámetros PK del compuesto 1 en plasma
Exploratorios	
10 15 20 25 Explorar la eficacia preliminar adicional del Compuesto 1 en comparación con el placebo	Características del EEG, que incluyen, entre otras, convulsiones electrográficas, descargas epileptiformes interictales, frecuencia de fondo y características del sueño en cada punto cronológico posterior a la dosis Impresión global clínica-gravedad (CGI-S) al inicio y puntajes de la Impresión global clínica-mejoría (CGI-I) en cada punto cronológico posterior a la dosis Impresión global del cuidador-gravedad (CgGI-S) al inicio y puntajes de la Impresión global del cuidador-mejoría (CgGI-I) en cada punto cronológico posterior a la dosis Calidad de vida según lo evaluado por el Inventario de calidad de vida: discapacidad (QI-Discapacidad) al final de la Parte A

	Objetivo	Criterio de valoración
5		hitos del desarrollo según lo evaluado por el dominio de las Escalas de Desarrollo Infantil de Bayley, tercera edición (Bayley-3) y los puntajes de las subpruebas
10		Conducta según lo evaluado por la lista de verificación de conducta aberrante – 2. ^a edición (ABC-2) totales y puntuaciones de subescalas al final de la Parte A
		Sueño según lo evaluado por la escala de trastornos del sueño para niños al final de la Parte A
15	Evaluar el impacto del Compuesto 1 en los marcadores inflamatorios	Niveles de marcadores inflamatorios (incluida la PCR y el complemento [CH50, C3a, Bb y C5a], fibrinógeno)
	Evaluar el potencial de inmunogenia hacia el Compuesto 1	Presencia de AAF en plasma

PARTE B CONFIRMATORIO

	Objetivo	Criterio de valoración
20	Primario	
25	Evaluar la eficacia del Compuesto 1 administrado mediante inyecciones IT en comparación con el placebo en participantes con DEE de SCN2A de aparición temprana	Frecuencia de las convulsiones cada 28 días, según lo evaluado por el diario de convulsiones, durante el período posterior a la administración de la 6^a dosis

	Objetivo	Criterio de valoración
	Secundario	
5	Evaluar la eficacia secundaria del Compuesto 1 administrado mediante inyecciones IT en comparación con el placebo en participantes con DEE de SCN2A de aparición temprana.	Frecuencia de las convulsiones cada 28 días durante el período de tiempo inmediatamente después de cada administración de la dosis
10		Cambio porcentual con respecto al inicio en la frecuencia de las convulsiones para 28 días durante el período de tiempo inmediatamente después de la administración de cada dosis
15		Respuesta, definida como una reducción ≥ 50 % en la frecuencia de las convulsiones para 28 días, durante el período inmediatamente después de cada administración de la dosis
20		Características del EEG, que incluyen, entre otras, convulsiones electrográficas, descargas epileptiformes interictales, frecuencia de fondo y características del sueño en cada punto cronológico posterior a la dosis
25		CGI-S al inicio y puntajes de la CGI-I en cada punto cronológico posterior a la dosis CgGI-S al inicio y puntajes de CgGI-I en cada

	Objetivo	Criterio de valoración
5		punto cronológico posterior a la dosis
10		Calidad de vida según lo evaluado por el Inventario de calidad de vida: discapacidad (QI-Discapacidad) al final de la Parte B
15		Hitos del desarrollo según lo evaluado por el dominio de las Escalas de Desarrollo Infantil de Bayley, tercera edición (Bayley- 3) y los puntajes de las subpruebas
20		Conducta evaluada según los puntajes totales y de subescala de ABC-2 al final de la Parte B
25		Sueño según lo evaluado por la escala de trastornos del sueño para niños al final de la Parte B
	Seguridad	
	• Evaluar la seguridad y tolerabilidad del Compuesto 1 administrado mediante inyección IT en participantes con DEE de SCN2A de aparición temprana	• Incidencia y gravedad de los EAET • Cambios en los hallazgos en los exámenes físicos y neurológicos • Cambios en las características del vEEG según lo determinado por un lector central

	Objetivo	Criterio de valoración
5		• Cambios en las mediciones de los signos vitales • Cambios en los resultados de laboratorio clínico • Cambios en los parámetros de ECG
	PK	
10	• Caracterizar la PK del Compuesto 1	Concentraciones de CSF y plasmáticas del Compuesto 1 Parámetros PK del compuesto 1 en plasma
	Exploratorios	
15	• Evaluar el impacto del Compuesto 1 en los marcadores inflamatorios	• Niveles de marcadores inflamatorios (incluida la PCR y el complemento [CH50, C3a, Bb y C5a], fibrinógeno)
	• Evaluar el potencial de inmunogenia hacia el Compuesto 1	• Presencia de AAF en plasma

PARTE C: EXTENSIÓN SIN ENMASCARAMIENTO

	Objetivo	Criterio de valoración
20	Exploratorios	
25	• Evaluar la durabilidad de la eficacia del Compuesto 1 administrado mediante inyecciones IT en un cronograma de dosificación de mantenimiento	• Frecuencia de las convulsiones cada 28 días, según lo evaluado por el diario de convulsiones, durante el período de tiempo inmediatamente después de cada administración de la dosis • Cambio porcentual con respecto al inicio

	Objetivo	Criterio de valoración
5		en la frecuencia de las convulsiones para 28 días durante el período de tiempo inmediatamente después de la administración de cada dosis • Respuesta, definida como una reducción ≥ 50 % en la frecuencia de las convulsiones para 28 días durante el período de tiempo después de cada administración de la dosis • Características del EEG, que incluyen, entre otras, convulsiones electrográficas, descargas epileptiformes interictales, frecuencia de fondo y características del sueño en cada punto cronológico posterior a la dosis
10		
15		CGI-S al inicio y puntajes de la CGI-I en cada punto cronológico posterior a la dosis
20		CgGI-S al inicio y puntajes de CgGI-I en cada punto cronológico posterior a la dosis
25		Calidad de vida según lo evaluado por el Inventario de calidad de vida: discapacidad (QI-Discapacidad) al final de la Parte C Hitos del desarrollo según lo evaluado por el dominio de las Escalas de Desarrollo

	Objetivo	Criterio de valoración
5		Infantil de Bayley, tercera edición (Bayley-3) y los puntajes de las subpruebas Conducta evaluada según los puntajes totales y de subescala de ABC-2 al final de la Parte C Sueño según lo evaluado por la escala de trastornos del sueño para niños al final de la Parte C
10	• Evaluar el impacto del Compuesto 1 en los marcadores inflamatorios	• Niveles de marcadores inflamatorios (incluida la PCR y el complemento [CH50, C3a, Bb y C5a], fibrinógeno)
15	• Evaluar el potencial de inmunogenia hacia el Compuesto 1	• Presencia de AAF en plasma
15	Seguridad	
20	• Evaluar la seguridad y tolerabilidad del Compuesto 1 administrado mediante inyección IT durante la administración de dosis de mantenimiento en participantes con DEE de SCN2A de aparición temprana	• Incidencia y gravedad de los EAET • Cambios en los hallazgos en los exámenes físicos y neurológicos • Cambios en las características del vEEG según lo determinado por un lector central • Cambios en las mediciones de los signos vitales • Cambios en los resultados de laboratorio clínico • Cambios en los parámetros de ECG
25		

Objetivo	Criterio de valoración
PK	
5 • Caracterizar la PK del Compuesto 1 durante la dosificación de mantenimiento	Concentraciones de CSF y plasmáticas del Compuesto 1 • Parámetros PK del compuesto 1 en plasma

Parte 1: Seguridad preliminar

10 La Parte 1 se lleva a cabo con el objetivo de obtener datos de seguridad clínica que informen aún más el aumento de la dosis en la Parte A. En esta parte abierta, no aleatorizada del ensayo, se inscriben al menos 4 participantes y están recibiendo el Compuesto 1 a dosis de 1 mg a intervalos de ≥ 4 semanas durante un máximo de 13 semanas.

15 La seguridad, junto con los datos PK disponibles, está siendo evaluada por el patrocinador de forma continua junto con las revisiones trimestrales programadas del Comité de Monitoreo de Datos (DMC) después de cada análisis provisional y revisiones ad hoc según sea necesario en función de los datos de seguridad emergentes. La eficacia preliminar en la reducción de las convulsiones y la seguridad se evaluó después de 4 dosis.

20 Después de su dosis final, los participantes de la Parte 1 tendrán el potencial de hacer la transición a la extensión a largo plazo, sujeto a la revisión y aprobación adicional de la FDA de la continuación del ensayo, y a la espera de datos de toxicología crónica actualizados.

Parte A: Aumento escalonado de la dosis

25 La Parte A comenzará una vez completada la Parte 1. El objetivo de la Parte A es identificar una dosis acumulativa del Compuesto 1 con un perfil de riesgo-beneficio favorable para la reducción de las crisis epilépticas que pueda evaluarse en mayor profundidad en la Parte B. La Parte A constará de hasta 16 participantes. Inicialmente, 8 participantes sin

tratamiento previo serán aleatorizados 3:1 para recibir dosis ascendentes del Compuesto 1 o un procedimiento con placebo. Los primeros 4 participantes deben alcanzar al menos 4 semanas después de su primera dosis antes de que se les pueda administrar el fármaco del estudio a otros participantes. Las administraciones se realizarán a intervalos de ≥ 4 semanas para las primeras 4 dosis y a intervalos de ≥ 6 semanas para las dosis posteriores. Los aumentos escalonados de la dosis se realizarán dentro del participante. La dosis inicial será de 1 mg con un aumento ≤ 2 veces para las dosis posteriores con criterios específicos de aumento escalonado de la dosis. El objetivo es alcanzar una dosis acumulativa de hasta 42 mg, que se prevé que corresponda a aproximadamente 35 % de inactivación (KD), dividida en 6 administraciones.

El patrocinador evaluará la seguridad, junto con los datos PK disponibles, de forma continua, junto con las revisiones trimestrales programadas del DMC y las revisiones ad hoc según sea necesario en función de los datos de seguridad emergentes. La eficacia preliminar en la reducción de las crisis epilépticas y la seguridad se evaluará durante el período posterior a la administración de la 6ª dosis después de que hasta 8 participantes hayan alcanzado una dosis acumulada de hasta 42 mg o un procedimiento con placebo correspondiente.

El régimen de administración de dosis puede revisarse en función del análisis de seguridad y eficacia. La dosis máxima tolerada (DMT) en este ensayo se define como 1 nivel posológico por debajo de una dosis única o acumulativa asociada con 2 o más toxicidades limitantes de la dosis (TLD) en la Parte A o una tasa del 25 % en todo el ensayo. Se pueden agregar hasta 8 participantes adicionales (grupo 2, aleatorizados a activo o placebo en una proporción 3:1) para evaluar aún más la seguridad y la eficacia del aumento escalonado de las dosis del compuesto 1. La dosis inicial para estos participantes adicionales será de hasta la dosis única más alta tolerada administrada previamente. Un segundo análisis planificado que evalúa la seguridad y la eficacia durante el período después de la 6ª dosis tendrá lugar después de que hasta 8 participantes hayan alcanzado hasta 100 mg acumulativamente. Después de la

dosis final (o del procedimiento con placebo), los participantes posteriormente tendrán la oportunidad de ingresar en la Parte C/extensión abierta.

Parte B: Fase confirmatoria

La Parte B evaluará y confirmará aún más la seguridad y la eficacia de la dosis acumulativa identificada en la Parte A en un diseño aleatorizado, controlado con placebo y controlado por procedimiento. Hasta 40 participantes sin tratamiento previo serán aleatorizados, con no más del 75 % para recibir el Compuesto 1 sobre el tratamiento con placebo (aleatorización máxima 3:1). El tamaño final de la muestra y el esquema de aleatorización se confirmarán en función de los datos preliminares y los cálculos de potencia de la Parte A.

La dosis acumulativa y la dosis única más alta no superarán la MTD respectiva en la Parte A. La dosis acumulativa de la Parte A se dividirá en ≤ 6 administraciones del procedimiento del Compuesto 1 o placebo y se administrará con una frecuencia no mayor a cada 6 semanas. Si surgen problemas de tolerabilidad, se podrá ajustar la dosis de los participantes para que alcancen de manera segura la dosis acumulada identificada en la Parte A.

El criterio de valoración principal será la frecuencia de las convulsiones durante el período después de la 6.^a dosis, según lo evaluado por el diario de convulsiones. Por lo tanto, la duración de la participación en la Parte B es de hasta 30 semanas. Después de la dosis final (o el procedimiento con placebo), los participantes posteriormente tendrán la oportunidad de ingresar en la extensión abierta del ensayo, Parte C.

Las Partes 1, A y B constarán cada una de 3 períodos: Período de selección, período de intervención (abierto en la Parte 1, doble ciego en las Partes A y B) y período de seguimiento.

Período de cribado

Antes de cualquier procedimiento del ensayo clínico, el participante/cuidador proporcionará un consentimiento informado por escrito y cumplirá con los criterios de inclusión/exclusión. Las evaluaciones clave durante la selección incluirán antecedentes médicos

y de la enfermedad, datos demográficos, peso corporal, estatura y circunferencia de la cabeza, examen físico (incluido un examen neurológico detallado), evaluaciones de laboratorio clínico, resonancia magnética (RM) del cerebro, mediciones de los signos vitales, ECG de 12 derivaciones y una revisión de los medicamentos/procedimientos concomitantes.

5 Los cuidadores completarán un diario de convulsiones todos los días durante al menos 4 semanas durante el período de observación inicial (antes de la visita de administración de la dosis inicial) hasta el FdT, incluidos los días sin visitas. Es posible que se realicen otras evaluaciones de selección durante este período de 4 semanas (y no necesariamente deben completarse antes del inicio del diario de convulsiones de todos los días). La elegibilidad de
10 cada participante será revisada y aprobada por un Comité de revisión de elegibilidad (ERC) antes de que se incluyan en el ensayo. Se realizará un vEEG inicial prolongado dentro de las 4 semanas previas a la visita de administración de la dosis inicial.

Período de intervención

Parte 1 (intervención sin enmascaramiento): Los participantes serán admitidos en el
15 centro del ensayo el día -1 para la visita de administración de dosis inicial. El día 1, después de la confirmación de elegibilidad, recibirán el Compuesto 1 mediante administración IT. Cada participante permanecerá hospitalizado durante un mínimo de 24 horas y hasta 48 horas después de la administración de la dosis para realizar un examen físico (incluido un examen neurológico detallado), evaluaciones de laboratorio clínico, mediciones de signos vitales, ECG
20 de 12 derivaciones y cualquier otra evaluación del ensayo en esta visita. Los procedimientos y las evaluaciones correspondientes, incluida la administración del Compuesto 1, se realizarán nuevamente en intervalos de aproximadamente (pero no más frecuentes) cada 4 semanas, hasta un máximo de 4 dosis en total. La administración de la dosis en la Parte 1 puede ser menos frecuente en función de la tolerabilidad del fármaco del estudio.

25 Aproximadamente 2 semanas después de cada administración del Compuesto 1, se realizarán visitas de atención médica en el hogar, así como vEEG en el hogar. Las visitas de

atención médica domiciliaria pueden realizarse en el hogar (*es decir*, a distancia del centro de investigación) o en la clínica (en el centro de investigación), a discreción del participante junto con el investigador. Si hay algún EA preocupante, o cambios en el examen del participante, el participante puede regresar a discreción del investigador para una visita no programada en la clínica para una evaluación adicional.

Partes A y B (intervenciones a doble ciego): Los participantes serán admitidos en el centro del ensayo el día -1 para la visita de administración de dosis inicial. El día 1, después de la confirmación de la elegibilidad, recibirán el Compuesto 1 mediante administración IT, o el procedimiento con placebo según el cronograma de aleatorización. Cada participante permanecerá hospitalizado durante un mínimo de 24 horas y hasta 48 horas después de la administración de la dosis para realizar un examen físico (incluido un examen neurológico detallado), evaluaciones de laboratorio clínico, mediciones de signos vitales, ECG de 12 derivaciones y cualquier otra evaluación del ensayo en esta visita. Los procedimientos y las evaluaciones correspondientes, incluida la administración del Compuesto 1, o el procedimiento con placebo, se realizarán nuevamente en intervalos de aproximadamente (pero no más frecuentes) cada 4 semanas para las primeras 4 dosis y cada 6 semanas para las dosis posteriores en la Parte A, y cada 6 semanas en la Parte B.

Aproximadamente 2 semanas después de cada administración del Compuesto 1 o procedimiento con placebo, se realizarán visitas de atención domiciliaria, así como vEEG en el hogar. Las visitas de atención médica domiciliaria pueden realizarse en el hogar (*es decir*, a distancia del centro de investigación) o en la clínica (en el centro de investigación), a discreción del participante junto con el investigador. Si hay algún EA preocupante, o cambios en el examen del participante, el participante puede regresar a discreción del investigador para una visita no programada en la clínica para una evaluación adicional.

Período de seguimiento de seguridad

Durante el período de seguimiento de 6 meses, se realizarán visitas de atención

domiciliaria, así como vEEG en el hogar. Las visitas de atención médica domiciliaria pueden realizarse en el hogar (*es decir*, a distancia del centro de investigación) o en la clínica (en el centro de investigación), a discreción del participante junto con el investigador. Si hay algún EA preocupante o cambios en el examen del participante (según el informe del cuidador o indicado en la visita de atención médica domiciliaria), el participante puede regresar a criterio del investigador para una visita no programada en la clínica para una evaluación adicional. Se realizará una visita final a la clínica para las evaluaciones de fin del ensayo.

El período de seguimiento puede extenderse en función de los resultados de las evaluaciones en la visita de fin del estudio (EOS) y el mejor criterio clínico del investigador. Si se considera necesario, el seguimiento extendido incluirá evaluaciones para detectar la presencia de posibles efectos a largo plazo y en el desarrollo.

Parte C: Extensión sin enmascaramiento

La Parte C de los participantes es una extensión abierta del ensayo que evaluará la seguridad y durabilidad del efecto del Compuesto 1 en las convulsiones y otras medidas de resultados de un régimen de administración de dosis de mantenimiento durante un máximo de 2 años. La extensión de etiqueta abierta estará disponible para cualquier paciente con exposición previa al Compuesto 1 o si se están desplazando desde un ensayo activo del Compuesto 1.

Después de la Parte 1

Después de la dosis final en la Parte 1, los participantes tendrán el potencial de pasar a la extensión a largo plazo en la Parte C, que comenzará ≥ 6 semanas después de la dosis final en la Parte 1, y después de la aprobación de la FDA para la administración de la dosis en la Parte C para continuar, lo que ocurra más tarde. La Parte C tendrá un período de ajuste inicial para permitir que la dosis de mantenimiento se alcance de manera segura. La dosis inicial en el período de ajuste de la dosis no será mayor que la MTD en la Parte A, y el régimen de ajuste de la dosis exacto se determinará después de la revisión del DMC de los resultados del análisis

provisional de la Parte A. Durante el período de ajuste de la dosis, los participantes recibirán 4 dosis del Compuesto 1 a intervalos de ≥ 4 semanas, con las dosis de mantenimiento posteriores administradas a intervalos de ≥ 12 semanas. Todas las dosis en la Parte C para los participantes que hacen la transición desde la Parte 1 se administrarán sin cegamiento.

- 5 Si los resultados del análisis provisional de la Parte A no están disponibles dentro de las 6 semanas de la finalización de la Parte 1 y/o la aprobación de la FDA para proceder con la Parte C no se recibe dentro del mismo plazo, los participantes pueden continuar recibiendo 1 mg del Compuesto 1, como una primera Parte C, en intervalos de ≥ 6 semanas en el ínterin, antes de comenzar el período de ajuste de la dosis en la Parte C. Esta administración de la
- 10 dosis provisional puede comenzar ≥ 6 semanas después de la dosis final en la Parte 1 y continuar hasta que se reciba la aprobación de la FDA para la administración de la dosis en la Parte C y el régimen de ajuste de la dosis para esta parte se determine en función de los resultados del análisis provisional de la Parte A.

Después de la Parte A o B

- 15 Los participantes de las Partes A y B tendrán la posibilidad de inscribirse en la Parte C. La Parte C tendrá un período de ajuste inicial de la dosis para permitir que los participantes que recibieron placebo previamente en las Partes A o B alcancen la dosis de mantenimiento del Compuesto 1 de manera segura y para evitar la apertura del ciego del estudio. Durante el período de titulación, a los participantes que recibieron placebo en la Parte A o B se les
- 20 administrarán 4 dosis crecientes del Compuesto 1 a intervalos de ≥ 4 semanas, y la cuarta dosis de titulación será la dosis máxima tolerada (DMT) de las Partes A y B. A los participantes que recibieron el fármaco activo en la Parte A o B se les administrará la DMT del Compuesto 1 al inicio (dosis 1) y al final del período de titulación (dosis 4); las dosis 2 y 3 del régimen de titulación para estos participantes conformarán el procedimiento con placebo. Después del
- 25 período de ajuste inicial, todos los participantes recibirán las dosis de mantenimiento del compuesto 1 a intervalos ≥ 12 semanas. Las primeras 3 dosis de ajuste de la dosis en la Parte C

para los participantes que hacen la transición desde la Parte A o B se administrarán a ciego; todas las demás dosis en la Parte C se administrarán de manera no cegada.

La dosis más alta administrada en la Parte C será hasta la dosis única máxima tolerada de la Parte A y la Parte B. Este nivel de dosis puede cambiar a medida que avance la Parte A y la Parte B. Se prevé que la administración de la dosis cada 12 semanas será suficiente para mantener los niveles de KD. Por lo tanto, después del período de ajuste de la dosis, la administración de la dosis se realizará con al menos 12 semanas de diferencia durante un total de hasta 2 años. Los participantes pueden recibir dosis más bajas o dosis menos frecuentes en función de su tolerabilidad.

El período de seguimiento puede extenderse en función de los resultados de las evaluaciones en la visita de EOS y del mejor criterio clínico del investigador. Si se considera necesario, el seguimiento extendido incluirá evaluaciones para detectar la presencia de posibles efectos a largo plazo y en el desarrollo.

Evaluaciones de la eficacia

Diario de convulsiones

Se usó un dispositivo electrónico (*p. ej.*, tableta/teléfono, aplicación de reloj y/u otros dispositivos) para recopilar información sobre las convulsiones del participante y el uso diario de medicamentos concomitantes durante el ensayo clínico. El diario se completó diariamente durante al menos 28 días antes de la visita de administración de la dosis inicial, durante el período de observación inicial (después de la visita de selección) y diariamente durante el resto del ensayo clínico. El diario del período de observación inicial sirve como verificación de elegibilidad y para establecer un inicio. Se usaron indicaciones para garantizar la captura de datos adecuada además de los informes espontáneos. El mismo cuidador completó el diario con la mayor frecuencia posible. Los datos del diario de convulsiones recopilados todos los días como parte de un ensayo de observación en curso que cae dentro del margen de selección según este protocolo pueden usarse sin tener que repetirse.

Video EEG

En la medida en que lo permitían las regulaciones locales, un técnico capacitado realizó un video-electroencefalograma (vEEG) durante todo el ensayo para registrar la actividad de las ondas cerebrales y evaluar los cambios a lo largo del tiempo. El vEEG prolongado se completó en el hogar o en un centro, idealmente con un mínimo de 12 horas de registros continuos y períodos de captura tanto de vigilia como de sueño. Los vEEG obtenidos dentro del margen de selección según este protocolo, como parte de un ensayo observacional en curso, no tendrían que repetirse durante el período de selección.

Escalas de desarrollo infantil de Bayley, tercera edición (Bayley-3)

Bayley-3 es una medición estandarizada de la evaluación del neurodesarrollo utilizada por los médicos para evaluar dominios clave en el desarrollo de la primera infancia para personas entre 16 días y 42 meses después del nacimiento. Estos dominios incluyen el comportamiento adaptativo, la cognición, el lenguaje, la función motora (gruesa y delicada) y el desarrollo socioemocional. Las evaluaciones de Bayley-3 se grabarán en video en la medida permitida por las reglamentaciones locales.

Escala de trastornos del sueño para niños

La escala de trastornos del sueño para niños (SDSC) informada por los padres es una escala de 27 puntos calificada en una escala de Likert de 5 puntos y diseñada para categorizar los trastornos del sueño en niños. Además de un puntaje general, el instrumento proporciona 5 subpuntajes para lo siguiente: trastornos para iniciar y mantener el sueño, trastornos respiratorios del sueño, trastornos de la excitación o de la transición entre el sueño y el sueño, trastornos de somnolencia excesiva e hiperhidrosis del sueño.

Inventario de calidad de vida: discapacidad (QI-Discapacidad)

El QI-Discapacidad es una medida de informe para padres para niños con discapacidad intelectual. Es una medida confiable y válida de la calidad de vida en todo el espectro de discapacidad intelectual. Tiene el potencial de permitir una identificación más clara de las

necesidades de soporte y mide la capacidad de respuesta a las intervenciones.

Lista de verificación de comportamientos anómalos - 2.^a edición (ABC-2)

La ABC-2 es una escala de calificación evaluada por el médico que mide la gravedad de una variedad de comportamientos problemáticos comúnmente observados en personas con discapacidad intelectual.

Impresión Clínica Global de Gravedad (CGI-S) e Impresión Clínica Global de Mejora (CGI-I)

La CGI fue desarrollada para su uso en ensayos clínicos patrocinados por los NIH en personas con trastornos de salud mental. La ICG proporciona una evaluación general de la mejoría durante un período especificado. La ICG incluye dos escalas de calificación de Likert de 7 puntos: la escalas de CGI-S y de la CGI-I. La ICG se anclará con referencia a los dominios/síntomas experimentados por los participantes con SCN2A-DEE. Los participantes serán evaluados por el médico al inicio del estudio (Día 1) para determinar la gravedad de los síntomas de SCN2A-DEE utilizando la escala CGI-S. El cambio con respecto al inicio del estudio en los síntomas de SCN2A-DEE será evaluado por el médico utilizando la escala CGI-I.

Impresión global del cuidador sobre la gravedad (CgGI-S) e impresión global del cuidador sobre la mejoría (CgGI-I)

Estas escalas son similares a la CGI-S y la CGI-I. Los participantes serán evaluados por el cuidador al inicio del estudio (Día 1) para determinar la gravedad de sus síntomas de SCN2A-DEE mediante la escala CgGI-S. El cambio con respecto al inicio del estudio en los síntomas de SCN2A-DEE será evaluado por el cuidador mediante la escala CgGI-I.

Resultados de la Parte 1: Seguridad preliminar

En la Parte 1, los participantes recibieron el compuesto 1 por vía intratecal a intervalos de ≥ 4 semanas durante un máximo de 13 semanas. Se evaluó la incidencia y la gravedad de los eventos adversos causados por el tratamiento, con eficacia y seguridad preliminares también evaluadas después de 4 dosis.

Cuatro sujetos participaron en la Parte 1 del ensayo, como se muestra en la Tabla 1 a

continuación.

Tabla 1. Características demográficas de los sujetos

5	ID del sujeto	Edad al momento del consentimiento (años)	Sexo	Raza	Origen étnico	Cantidad de visitas de administración de la dosis completadas
	2001	3	Mujer	Blanco	No hispano ni latino	4
	2002	14	Hombre	Blanco	No hispano ni latino	4
	2003	2	Mujer	Blanco	No hispano ni latino	4
	2004	2	Hombre	Otro (hispano)	Hispano o latino	4

Cada sujeto recibió 1 mg del Compuesto 1 cada 4 semanas, o mensualmente. El esquema que ilustra la dosificación de los sujetos se muestra en la **Figura 1**.

Los sujetos no exhibieron anomalías clínicamente significativas en los signos vitales y los signos físicos y neurológicos en el examen.

La Tabla 2 a continuación muestra los valores resumidos de los datos del diario de convulsiones para los sujetos.

Tabla 2. Resumen de los valores de los datos del diario de convulsiones

ID del	Cantidad de convulsiones	% de reducción en la cantidad
--------	--------------------------	-------------------------------

	sujeto				de convulsiones con respecto al inicio	
		Inicio	Período de dosis 1	Período de dosis 2	Después de la 1ª dosis	Después de la 2ª dosis
5	2001	146	56	84	61,64	42,46
	2002	41	21	22	48,78	46,34
	2003	10	0	7	100	30
	2004	345	331	134	4,05	61,16
					1ª dosis	2ª dosis
10				% de reducción media en la cantidad de convulsiones	53,61	44,98
15				% de reducción mediana en la cantidad de convulsiones	55,21	44,00

La **Figura 2** es un gráfico de barras que muestra la mediana del cambio en las crisis epilépticas frente al inicio a los 28 días después de 3 dosis. Los resultados mostrados en la Figura 2 indican que el Compuesto 1 exhibe eficacia para reducir las convulsiones incluso después de 1 dosis.

La **Figura 3** es un gráfico de barras que muestra el % de día sin convulsiones por período de dosificación, calculado como la cantidad de convulsiones durante la cantidad de días entre dosis, por paciente, después de 3 dosis. Los resultados mostrados en la Figura 3 indican que hay un aumento significativo en los días sin crisis epilépticas en comparación con el inicio, con mejoras observadas después de una dosis.

La **Figura 4, Panel A**, es un diagrama de cajas que muestra la frecuencia diaria de las convulsiones por período de administración (28 días) para el sujeto 2001 después de 3 dosis.

La **Figura 4, Panel B** es un diagrama de cajas que muestra la frecuencia diaria de las crisis por período de administración (28 días) para el sujeto 2002 después de 3 dosis.

La **Figura 4, Panel C**, es un diagrama de cajas que muestra la frecuencia diaria de las convulsiones por período de administración (28 días) para el sujeto 2003 después de 3 dosis.

5 La **Figura 4, Panel D**, es un diagrama de cajas que muestra la frecuencia diaria de las convulsiones por período de administración (28 días) para el sujeto 2004 después de 3 dosis.

La **Figura 5, Panel A**, es un gráfico que muestra la frecuencia diaria de las convulsiones por período de dosis para el sujeto 2001 después de 3 dosis.

10 La **Figura 5, Panel B**, es un gráfico que muestra la frecuencia diaria de las convulsiones por período de dosis para el sujeto 2002 después de 3 dosis.

La **Figura 5, Panel C**, es un gráfico que muestra la frecuencia diaria de las convulsiones por período de dosis para el sujeto 2003 después de 3 dosis.

La **Figura 5, Panel D**, es un gráfico que muestra la frecuencia diaria de las convulsiones por período de dosis para el sujeto 2004 después de 3 dosis.

15 La Tabla 3 a continuación muestra los datos resumidos del diario de convulsiones para el paciente 2001 después de 3 dosis.

Tabla 3. Datos resumidos de las crisis epilépticas del sujeto 2001.

		Inicio	Período de administración de la dosis		
20			1	2	3
	Cantidad de días en el período de administración de la dosis	28	28	28	13
	Convulsiones diarias promedio	5,21	2,0	3	2,38
	Cantidad de días sin crisis epilépticas	1	9	1	0
25	Cantidad de convulsiones motoras	43	31	25	11

5	focales				
	Cantidad de crisis tónicas	50	10	34	12
	Cantidad de crisis tonicoclónicas generalizadas	0	0	0	0
	Cantidad de crisis mioclónicas	50	6	19	8
	Cantidad de veces que se usó el medicamento de rescate	5	5	12	4
10	Porcentaje promedio de medicamento de rescate	17,86 %	17,86 %	42,86 %	30,77 %

La Tabla 4 a continuación muestra los datos de frecuencia de tipo de convulsión para el sujeto 2001.

Tabla 4. Datos de frecuencia de tipo de crisis epiléptica para el sujeto 2001 después de 2 dosis.

15		Inicio Convulsiones/ es	Período de administración de la dosis		% de reducción después de	
			1	2	1 dosis	2 dosis
20	Convulsiones focales	43	31	25	27,90	41,86
	Tónico	50	10	34	80	32
	GTC	Sin crisis generalizadas de T-C en el período	Sin crisis generalizadas de T-C en el período	Sin crisis generalizadas de T-C en el período	Sin crisis generalizadas de T-C en el período	Sin crisis generalizadas de T-C en el período
25						

Mioclónico	50	6	19	88	62
-------------------	----	---	----	----	----

La Tabla 5 a continuación muestra los datos resumidos del diario de convulsiones para el paciente 2002 después de 3 dosis.

5 Tabla 5. Datos resumidos de las crisis epilépticas del sujeto 2002.

		Inicio	Período de administración de la dosis		
			1	2	3
10	Cantidad de días en el período de administración de la dosis	28	28	28	8
	Convulsiones diarias promedio	1,46	0,75	0,79	0,25
	Cantidad de días sin crisis epilépticas	7	14	13	7
	Cantidad de convulsiones motoras focales	0	0	1	0
15	Cantidad de crisis tónicas	40	21	21	2
	Cantidad de crisis tonicoclónicas generalizadas	0	0	0	0
	Cantidad de crisis mioclónicas	0	0	0	0
	Cantidad de veces que se usó el medicamento de rescate	0	0	0	0
20	Porcentaje promedio de medicamento de rescate	0 %	0 %	0 %	0 %

La Tabla 6 a continuación muestra los datos de frecuencia de tipo de convulsión para el sujeto 2002.

25 Tabla 6. Datos de frecuencia del tipo de convulsión para el sujeto 2002 después de 2 dosis.

	Inicio Convulsiones/m es	Período de administración de la dosis		% de reducción después de	
		1	2	1 dosis	2 dosis
5	Convulsiones focales	Sin crisis focales en el inicio	Sin crisis focales	1	Sin crisis focales Aumento del 1 %
	Tónico	40	21	21	47,5 47,5
10	GTC	Sin crisis generalizadas de T-C en el período	Sin crisis generalizadas de T-C en el período	Sin crisis generalizadas de T-C en el período	Sin crisis generalizadas de T-C en el período
15	Mioclónico	Sin crisis mioclónicas en el período inicial	Sin crisis mioclónicas en el período	Sin crisis mioclónicas en el período	Sin crisis mioclónicas en el período

La Tabla 7 a continuación muestra los datos resumidos del diario de convulsiones para el paciente 2003 después de 3 dosis.

20 Tabla 7. Datos resumidos de las crisis epilépticas del sujeto 2003.

	Inicio	Período de administración de la dosis		
		1	2	3
25	Cantidad de días en el período de administración de la dosis	28	28	

5	Convulsiones diarias promedio	0,42	0	0,25	
	Cantidad de días sin crisis epilépticas	17	23	24	
	Cantidad de convulsiones motoras focales	0	0	0	
	Cantidad de crisis tónicas	9	0	4	
	Cantidad de crisis tonicoclónicas generalizadas	0	0	0	
	Cantidad de crisis mioclónicas	0	0	0	
	Cantidad de veces que se usó el medicamento de rescate	2	0	1	
10	Porcentaje promedio de medicamento de rescate	4,17 %	0 %	3,57 %	

La Tabla 8 a continuación muestra los datos de frecuencia de tipo de convulsión para el sujeto 2003.

Tabla 8. Datos de frecuencia del tipo de convulsión para el sujeto 2003 después de 2 dosis.

	Inicio Convulsiones/m es	Período de administración de la dosis		% de reducción después de	
		1	2	1 dosis	2 dosis
20	Convulsiones focales	Sin crisis focales en el inicio	Sin crisis focales en el período	Sin crisis focales en el período	Sin crisis focales en el período
	Tónico	9	0	4	100
25	GTC	Sin crisis generalizadas de	Sin crisis generalizad	Sin crisis generalizad	Sin crisis generalizad

	T-C en el período	as de T-C en el período	as de T-C en el período	as de T-C en el período	as de T-C en el período
5	Mioclónico	Sin crisis mioclónicas en el período inicial	Sin crisis mioclónicas en el período	Sin crisis mioclónicas en el período	Sin crisis mioclónicas en el período

La Tabla 9 a continuación muestra los datos resumidos del diario de convulsiones para el sujeto 2004.

Tabla 9. Datos resumidos de las crisis epilépticas del sujeto 2004 después de 3 dosis.

	Inicio	Período de administración de la dosis		
		1	2	3
15	Cantidad de días en el período de administración de la dosis	28	28	21
	Convulsiones diarias promedio	12,32	11,82	9,81
	Cantidad de días sin crisis epilépticas	0	0	0
	Cantidad de convulsiones motoras focales	0	0	0
20	Cantidad de crisis tónicas	325	277	167
	Cantidad de crisis tonicoclónicas generalizadas	20	54	39
	Cantidad de crisis mioclónicas	0	0	0
25	Cantidad de veces que se usó el medicamento de rescate	25	3	12

Porcentaje promedio de medicamento de rescate	17,86 %	10,71 %	9,52 %	
--	---------	---------	--------	--

La Tabla 10 a continuación muestra los datos de frecuencia de tipo de convulsión para el sujeto 2004.

Tabla 10. Datos de frecuencia de tipo de crisis epiléptica para el sujeto 2004 después de 2 dosis.

	Inicio	Período de administración de la dosis		% de reducción después de	
	Convulsiones/mes	1	2	1 dosis	2 dosis
Convulsiones focales	Sin crisis focales en el inicio	Sin crisis focales en el período	Sin crisis focales en el período	Sin crisis focales en el período	Sin crisis focales en el período
Tónico	325	277	109	14,76	66,46
GTC	20	54	25	-170 (aumento)	-25 (aumento)
Mioclónico	Sin crisis mioclónicas en el período inicial	Sin crisis mioclónicas en el período	Sin crisis mioclónicas en el período	Sin crisis mioclónicas en el período	Sin crisis mioclónicas en el período

Se determinaron los puntajes de vEEG para cada sujeto al inicio y después de cada período de administración de la dosis. En el sistema de puntuación de vEEG, la puntuación de vEEG normal = 0, y una puntuación de vEEG patológica es mayor que 0, siendo la peor puntuación 11. No se observaron cambios en los puntajes de vEEG durante los períodos de

administración de la dosis para el sujeto 2004, y se observó un aumento en los puntajes de vEEG para los sujetos 2001, 2002 y 2003, como se muestra en la Tabla 11 a continuación.

Tabla 11. Los puntajes de la VEEG para los sujetos durante cada período de administración de la dosis después de 2 dosis.

5	ID del sujeto	Inicio	Período de administración de la dosis	
			1	2
	2001	7,8	11	9
	2002	1,8	5,4	7,6
	2003	2,2	7,6	7,6
10	2004	11	11	11

Cabe destacar que existen limitaciones en el sistema de puntuación del vEEG.

Específicamente, las puntuaciones de vEEG se ven muy afectadas por numerosas variables y representan una instantánea de un día. El sistema de puntuación de vEEG aún no está
15 validado, por lo que es necesario tener cuidado al interpretar los resultados.

Durante el estudio, los sujetos 2001 y 2004 experimentaron eventos adversos graves que no estuvieron relacionados con el fármaco del estudio. Los sujetos 2001, 2002 y 2004 también experimentaron eventos adversos no serios de gravedad leve o moderada. Todos los EAET se resolvieron.

20 La **Figura 6, Panel A**, es un gráfico de barras que muestra la media y la mediana del cambio con respecto al inicio en la frecuencia de las convulsiones en cuatro sujetos. Los resultados representan la reducción porcentual general con respecto al inicio observada durante cuatro períodos de 28 días para 4 sujetos.

25 La **Figura 6, Panel B** es un gráfico de barras que muestra la media y la mediana del cambio porcentual relativo con respecto al inicio en los días sin crisis epilépticas para 4 sujetos. Los resultados representan el aumento porcentual relativo general en la proporción de días sin

crisis epilépticas para 4 sujetos.

La evaluación de la seguridad después de 4 dosis demostró que el Compuesto 1 es bien tolerado sin EA relacionados con el fármaco. Específicamente, ningún EAET o EAG se relacionó con el Compuesto 1, y todos los EAET se recuperaron o resolvieron. Las evaluaciones, como los exámenes físicos y neurológicos, las mediciones de los signos vitales y los parámetros del electrocardiograma (ECG) no mostraron cambios clínicamente significativos. Los resultados de laboratorio clínico tampoco mostraron cambios clínicamente significativos, excepto “leucocitos elevados” informados para 1 sujeto. Hubo 3 sujetos con algún EAET, de los cuales 3 sujetos tuvieron EAET no serios y 2 sujetos tuvieron algún EAET serio. Hubo 10 EAET individuales, de los cuales 5 fueron EAET no serios y 5 fueron cualquier EAET serio. Los EAET graves incluyeron infección, que es frecuente en esta población de sujetos.

Conclusiones de la Parte 1

Los resultados preliminares demuestran que el Compuesto 1 logró una reducción significativa y sostenida de las convulsiones a niveles de dosis de 1 mg, con beneficios inesperados en todos los participantes tratados. El Compuesto 1 también fue bien tolerado, sin EA relacionados con el fármaco. Por lo tanto, los resultados preliminares demuestran la tolerabilidad del Compuesto 1 y su eficacia sin precedentes en la aparición temprana de SCN2A-DEE.

Después de la administración de 4 dosis del Compuesto 1, los participantes alcanzaron una mediana de reducción del 43 % en las convulsiones con respecto al inicio, además del mejor estándar de atención disponible, y tuvieron un aumento de la cantidad de días sin convulsiones, lo que alcanzó una mediana de aumento relativo del 48 % en los días sin convulsiones con respecto al inicio. Los participantes tratados tuvieron 1,6 veces más probabilidades de experimentar un día sin crisis epilépticas. No hubo EAET o EAG que se consideraran relacionados con el fármaco del estudio, y todos los EAET se recuperaron/resolvieron.

El Compuesto 1 tiene el potencial de ser el primer tratamiento modificador de la enfermedad para la aparición temprana de DEE de la SCN2A GoF (ganancia de función).

Ejemplo 2: Tratamiento de la encefalopatía epiléptica y del desarrollo de SCN2A de inicio temprano mediante el uso del Compuesto 1: Informe primero en pacientes de un lactante prematuro con estado epiléptico resistente al tratamiento

Paciente 1:

A un lactante prematuro (29+4 semanas de gestación; peso al nacer de 1400 gramos) se le diagnosticó prenatalmente mediante secuenciación del exoma con una mutación patogénica de SCN2A. La variante patogénica de SCN2A identificada fue c.3986C >A p.(Ala1329Asp). El lactante presentó estado epiléptico (SE), como se muestra en la Figura 7. El lactante tuvo convulsiones en curso desde el nacimiento, confirmadas por EEG continuo similar al SE, así como antecedentes de convulsiones intrauterinas y artrogriposis.

La Figura 7 muestra los trazados representativos de aEEG que demuestran el curso clínico del sujeto en las primeras semanas de vida. Específicamente, la **Figura 7, Panel A** muestra trazados representativos de aEEG en el sujeto que muestran un patrón típico de dientes de sierra que se asemeja al estado de EEG en la semana uno. La **Figura 7, Panel B** muestra los trazados representativos de aEEG en el sujeto que demuestran la reducción de las convulsiones después de varias dosis de carga de fenitoína (flecha) en la semana tres. La **Figura 7, Panel C** muestra los seguimientos representativos de aEEG que demuestran que la reducción de las convulsiones no fue sostenible ya que el patrón de estado reapareció incluso cuando los niveles de fenitoína fueron de > 40 µg/ml. Las convulsiones fueron subclínicas o motoras.

Como se muestra en la Figura 7, el tratamiento anticonvulsivo reveló solo un efecto parcial de los bloqueadores de los canales de sodio (SCB) en dosis altas y un control insuficiente del SE. La elegibilidad para el tratamiento del Compuesto 1 se evaluó mediante el uso de modelos estructurales de proteínas *in silico* y estudios de electrofisiología *in vitro* con el

objetivo de determinar el estado de GoF e informar las estrategias de dosificación.

Resultados

Caracterización de variantes y confirmación de GoF

Los experimentos de pinzamiento de voltaje confirmaron predicciones de modelado estructural de que la variante patogénica de p.Ala1329Asp interfiere con la unión del motivo de inactivación que llevaría a GoF a través de una inactivación deficiente y un aumento de la corriente persistente. Los experimentos de pinzamiento con potencial de acción dinámico (DAPC), realizados para evaluar el impacto de la variante en la excitabilidad neuronal intrínseca, mostraron un gran aumento en el disparo del potencial de acción en todo el rango de entrada y una reducción significativa de la reobase en comparación con la WT.

La Figura 8 muestra la ubicación de la mutación del canal Nav1.2 A1329D. Específicamente, la **Figura 8, Panel A** muestra vistas laterales e intracelulares de la estructura 3D de Nav1.2 que resalta el residuo A1329 en el enlazador intracelular entre los segmentos transmembrana S4 y S5 en el dominio III (S4-5_{DIII}). También se indican los cuatro dominios (DI-DIV), la puerta de inactivación y la subunidad $\beta 2$. La **Figura 8, Panel B** muestra vistas ampliadas de la región S4-5_{DIII}, antes y después de la mutagénesis in silico (superior, WT; inferior, A1329D). Es probable que la interacción D1329-F1489 afecte la unión del motivo de inactivación de IFM a su cavidad del receptor, lo que provoca una inactivación demorada y corriente persistente.

La Figura 9 muestra las características biofísicas de la variante A1329D y su impacto en la excitabilidad neuronal en relación con el WT. En la Figura 9, los datos se presentan como media $\pm$ SEM; *P <0,05 frente a WT. Específicamente, la **Figura 9, Panel A** muestra las relaciones de densidad-tensión de la corriente de sodio (I_{Na}) (protocolo de voltaje de inserción). A la izquierda se muestran los seguimientos representativos de I_{Na} . La **Figura 9, Panel B** muestra las relaciones de voltaje entrante persistente de I_{Na} . A la izquierda se muestran los rastros representativos de I_{Na} generados por las despolarizaciones de -10 mV. La **Figura 9,**

Panel C muestra la dependencia de la activación del voltaje. La **Figura 9, Panel D** muestra la dependencia del voltaje de inactivación. La **Figura 9, Panel E** muestra la dependencia del curso temporal de la inactivación de I_{Na} en el potencial de membrana. A la izquierda se muestran los trazos representativos de I_{Na} WT y A1329D generados por voltajes de -25 mV y -5 mV. La

5 **Figura 9, Panel F** muestra las relaciones de entrada-salida para la variante WT y A1329D. *Los resultados demuestran la seguridad del Compuesto 1 y su asociación temporal con la reducción de las convulsiones.*

Después de la confirmación del estado de GoF, el tratamiento con el Compuesto 1 se inició cuando el paciente tenía 1 mes y 2 semanas de edad. Se ha informado la administración

10 de un total de 15 dosis. Las primeras 6 dosis, administradas durante 17 semanas, fueron (1 mg, 0,5 mg, 1 mg durante las primeras 5 semanas; seguidas de 4 mg, 8 mg y 8 mg a intervalos de aproximadamente 4 semanas. La dosis acumulada total del Compuesto 1 administrada durante 23 semanas fue de 22,5 mg, y la dosis acumulada total del Compuesto 1 administrada durante 28 semanas y 5 días fue de 30,5 mg. La dosis acumulada total administrada después de 12

15 dosis fue de 70,5 mg. La dosis acumulada total administrada después de 15 dosis fue de 94,5 mg del Compuesto 1. La administración de la dosis, incluidos los aumentos y las reducciones del fármaco, fue determinada por el médico clínico. Un resumen de la administración de la dosis para el paciente 1 se resume a continuación en la Tabla 12:

Tabla 12. Régimen de administración de la dosis para el paciente 1

#	Cantidad de la dosis	Fecha de la dosis (días después de la dosis inicial)	Peso (kg)	Altura (cm)	Acumulativo
---	----------------------	--	-----------	-------------	-------------

5	1	1 mg	0 días	2,485		
	2	0,5 mg	15 días	2,915		
	3	1 mg	31 días	3,350	51	
	4	4 mg	80 días	4,380	52	
	5	8 mg	122 días	5,280	58	
10		N/A*	131 días*	5,622	61	
	6	8 mg	164 días	5,955	61,5	
	7	8 mg	200 días	5,8	62	
	8	8 mg	242 días	7	64	
	9	8 mg	296 días	8	66	
15	10	8 mg	339 días	8,7	70	
	11	8 mg	376 días	8,9	73	
	12	8 mg	409 días	9,08	74	
	13	8 mg	437 días	9,3	75	78,5 mg
	14	8 mg	466 días	9,6	76	
	15	8 mg	495 días	9,8	76	94,5 mg

*Sin dosis en esta fecha. Ht/Wt son para la obtención de muestras de plasma

La **Figura 10** muestra el curso clínico del paciente después de la introducción del régimen de tratamiento del Compuesto 1 y los efectos sobre las convulsiones. Específicamente, la **Figura 10, Panel A** muestra el curso clínico del paciente, incluidos los SCB en dosis altas y la introducción del régimen de dosificación del Compuesto 1. Se muestra la reducción asociada en la frecuencia de las convulsiones (abajo). La **Figura 10, Panel B** es un gráfico de barras que muestra la cantidad de convulsiones por hora por nivel de medicamento de fenitoína (PHT) y carbamazepina (CBZ). Se administró un total de 7 dosis intratecales del Compuesto 1 (30,5 mg

de dosis total). La **Figura 10, Panel C** muestra los seguimientos de aEEG 1 día antes de la primera administración del Compuesto 1 que muestra la frecuencia máxima de convulsiones (*estado epiléptico*). La **Figura 10, Panel D** muestra trazas de aEEG 1 semana después de la primera administración del Compuesto 1. La **Figura 10, Panel E** muestra trazas de aEEG 7
5 semanas después de la primera administración del Compuesto 1. La **Figura 10, Panel F** muestra trazas de aEEG 10 semanas después de la primera administración del Compuesto 1.

Los datos que se muestran en la Figura 10, Paneles D-F, demuestran la modulación y reducción de la actividad convulsiva (a menudo en estrecha relación con la administración del SCB). También se observa que la exacerbación de las crisis epilépticas entre el 2 y el 9 de julio
10 que se muestra en los registros de aEEG se debió a la urosepsis y a la disminución concomitante de los niveles plasmáticos del SCB.

Una resonancia magnética (RM) del cerebro posnatal a las 5 semanas de vida reveló hiperintensidades en T1, adelgazamiento periventricular, ventrículos laterales prominentes y extendidos, y obliteración de la médula periventricular, además de matriz germinal y
15 leucomalacia periventricular posiblemente relacionada con infarto hemorrágico periventricular, lo que demuestra lesiones cerebrales previas. Se administró una multitud de ASM inmediatamente después del nacimiento y se ajustaron durante todo el período de tratamiento según lo considerado necesario por el médico tratante, pero el paciente nunca respondió
adecuadamente, manteniendo el estado epiléptico resistente al tratamiento desde el nacimiento
20 hasta que se administró el Compuesto 1.

El tratamiento Compuesto 1, en combinación con los ASM del mejor estándar de atención, fue bien tolerado sin EA graves o serios relacionados con el fármaco hasta un total acumulativo de 94,5 mg durante 16 meses o 70 semanas.

Hasta la fecha, el paciente ha recibido un total de 15 dosis del Compuesto 1 (1, 0,5, 1, 4,
25 8, 8, 8, 8, 8, 8, 8, 8, 8, 8, 8, 8 mg) que comienza a las 6 semanas después del nacimiento, durante un período de 70 semanas. El médico tratante seleccionó los niveles de dosis en función de la

evaluación continua del estado de la enfermedad del lactante mientras se encontraba en el hospital. El Compuesto 1 sigue siendo bien tolerado, sin eventos adversos graves (EAG) relacionados con el fármaco informados durante todo el período de tratamiento.

Cabe destacar que no se han observado EA relacionados con las dosis únicas más altas de 8 mg (dosis equivalente de NHP natural de 0,8 mg con una exposición acumulada total de 3,05 mg). Después de 6 dosis con una exposición acumulativa de 22,5 mg de dosificación durante 25 semanas, se determinó que la concentración de CSF del Compuesto 1 era de 1,51 ng/ml. Las exposiciones alcanzadas demuestran la seguridad y tolerabilidad del Compuesto 1 en un lactante, que tenía un peso corporal de 2 kg cuando se administró la primera dosis. El beneficio potencial del Compuesto 1 fue evidente poco después de la primera administración del Compuesto 1, donde el estado epiléptico se interrumpió de manera intermitente 8 días después de la primera dosis y finalmente dejó de administrarse después de la dosificación continua. Después de la primera administración de 4 mg del Compuesto 1, el paciente se estabilizó, de manera que se determinó que era posible el alta hospitalaria de la unidad de cuidados intensivos por primera vez. Se observó una reducción en la frecuencia de las crisis epilépticas superior al 50 % durante las evaluaciones de seguimiento, con una marcada atenuación de la frecuencia y gravedad de las crisis epilépticas durante todo el período de tratamiento. La frecuencia de las convulsiones se mantiene estable con la administración continua y se mantuvo después de la disminución gradual de la fenitoína a los 14 meses de edad, sin empeoramiento del neurodesarrollo a los 18 meses de edad. El Compuesto 1 fue bien tolerado y no se informaron eventos adversos graves o serios.

Paciente 2:

El paciente 2 es un paciente de 8 años al que se le diagnosticó encefalopatía epiléptica del desarrollo con ganancia de función relacionada con SCN2A. El paciente tenía antecedentes de convulsiones resistentes al tratamiento, atrofia cerebral global, retraso del desarrollo global, movimiento oculógirico frecuente y distonía grave mientras estaba despierto.

El paciente ha recibido un total de 10 dosis durante un período de aproximadamente 9 meses a intervalos aproximadamente mensuales (aproximadamente 3-4 semanas en este caso) con la dosis más alta de 5 mg y exposición acumulativa de 22 mg hasta la fecha. No se han informado EA relacionados con el fármaco, y el procedimiento y la administración de la dosis han sido bien tolerados. A continuación, en la Tabla 13, se resume la administración de la dosis para el paciente 2:

Tabla 13. Régimen de administración de la dosis para el paciente 2

#	Dosis Monto	Fecha de la dosis (días después de la dosis inicial)	Peso (kg)	Acumulativo
1	1 mg	0 días		
2	1 mg	22 días		
3	1 mg	53 días		
4	1 mg	83 días		
5	1,5 mg	109 días		5,5 mg
6	1,5 mg	137 días		
7	3 mg	166 días		
8	3 mg	195 días		
9	4 mg	223 días		17 mg
10	5 mg	250 días		22 mg

Antes de la administración del Compuesto 1, el paciente experimentó calcinosis urinaria, probablemente secundaria a la etosuximida, y los intentos previos de destete del medicamento

provocaron el empeoramiento del mioclonía facial y la incapacidad de alimentarse. Dos semanas después de la segunda dosis del Compuesto 1, se logró una reducción semanal de 0,5 ml de etosuximida y el mioclono facial disminuyó durante las horas de vigilia.

Además, después de la segunda dosis, se informó que el nistagmo era mucho menor, el tono mejoró mucho y la administración de toxina botulinim se interrumpió. Además, después de la administración de la dosis 2, se informó que el paciente tenía una disminución drástica de las crisis epilépticas y las crisis tonicoclónicas completas previas aparecieron como un movimiento sutil de la lengua con la mandíbula (se informa cómo comenzaron previamente las crisis tonicoclónicas), pero el movimiento de la lengua no progresó a una crisis tonicoclónica. El equipo de atención también informó que después de la dosis 2, el paciente parecía feliz y tranquilo en comparación con el tratamiento previo con el Compuesto 1 cuando el paciente estaba más agitado y mostró más llanto y gritos. Después de la dosis 2, se observó que la paciente hacía movimientos sutiles de la mano que no hacía antes, y se informó que movía el brazo para saludar a una visita. Los maestros también observaron al paciente en la escuela como más alerta que antes del tratamiento. Actualmente no se proporcionan los recuentos diarios de convulsiones; sin embargo, un EEG de 24 horas, realizado entre la dosis 2 y la dosis 3, mostró una cantidad significativamente menor de convulsiones clínicas y electrográficas; las descargas epilépticas generalizadas y multifocales se mantuvieron anormales.

En general, el Compuesto 1 ha sido bien tolerado durante las administraciones. Además, ha habido varias mejoras notables en la calidad de vida, según lo comunicado por los cuidadores y el personal médico que brindan apoyo al paciente, lo que incluye lo siguiente:

- La familia informó una reducción en la intensidad de las crisis tonicoclónicas, así como una mejora en la atención y la vocalización. La familia informó que el paciente sonríe con más frecuencia.
- La familia informó que el paciente se siente más cómodo en una silla de ruedas y tolera mejor los estímulos sensoriales en general. Como resultado, han comenzado a ir a

restaurantes;

- un terapeuta ocupacional informó una mejora en la amplitud de movimiento y se interrumpió la administración de toxinas botulínicas;
- un terapeuta del habla pudo proporcionar líquidos sin engrosamiento e informó que la comunicación con miradas fijas y el estado de alerta mejoraron;

La digestión ha mejorado significativamente, y los supositorios pueden retenerse.

Paciente 3:

El paciente 3 es un paciente del Ejemplo 1 (ID n.o 2001) y se le otorgó acceso continuo al Compuesto 1. A continuación, en la Tabla 14, se resume la administración continua del paciente 3:

Tabla 14. Régimen de administración de la dosis para el paciente 3

#	Dosis Monto	Fecha de la dosis (días después de la dosis inicial)	Peso (kg)	Acumulativo
1	1 mg	0 días	20	
2	1 mg	35 días	20	
3	1 mg	63 días	20	3 mg
4	1 mg	98 días	20	
5	1 mg	132 días		5 mg

El Compuesto 1 sigue siendo bien tolerado por el paciente 3.

Paciente 4:

El paciente 4 es un paciente del Ejemplo 1 (ID n.o 2004) y se le otorgó acceso continuo

al Compuesto 1. A continuación, en la Tabla 15, se resume la administración continua del paciente 4:

Tabla 15. Régimen de administración de la dosis para el paciente 4

#	Dosis Monto	Fecha de la dosis (días después de la dosis inicial)	Peso (kg)	Acumulativo
1	1 mg	0 días	19	
2	1 mg	31 días	19	
3	1 mg	79 días	19	3 mg
4	1 mg	114 días		4 mg
5	1 mg	145 días		

El paciente 4 sigue tolerando bien el Compuesto 1.

Conclusión:

Los primeros hallazgos en el paciente demuestran que el Compuesto 1 es el primer tratamiento modificador de la enfermedad para la aparición temprana de GoF SCN2A-DEE, con experiencia clínica temprana en combinación con los SCB que indica seguridad y una asociación temporal con la reducción de las convulsiones, incluido el cese del SE resistente al tratamiento previo.