

REIVINDICACIONES

Reivindicaciones:

1. Un método para reducir la frecuencia de las convulsiones experimentadas por un sujeto con un trastorno relacionado con SCN2A, dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto oligomérico, en donde:

el trastorno relacionado con 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);

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 internucleosídicos entre los nucleósidos 2 y 3, 3 y 4, 4 y 5, 5 y 6, 6 y 7, y 17 y 18 son enlaces internucleosídicos fosfodiéster, y los enlaces internucleosídicos entre los nucleósidos 1 y 2, 7 y 8, 8 y 9, 9 y 10, 10 y 11, 11 y 12, 12 y 13, 13 y 14, 14 y 15, 15 y 16, 16 y 17, 18 y 19, y 19 y 20 son enlaces internucleosídicos fosforotioato; y

cada citosina es una citosina 5-metilo.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto oligomérico se administra en una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que 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 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.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto oligomérico se administra a una dosis de aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 12 mg o aproximadamente 15 mg.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto oligomérico se administra en una dosis de aproximadamente 1 mg.

6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el compuesto oligomérico se administra aproximadamente una vez por mes.

7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde las convulsiones se seleccionan del grupo que consiste en convulsiones motoras focales, convulsiones tónicas, convulsiones tónico-clónicas generalizadas y convulsiones mioclónicas.

8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, En la que la administración del compuesto oligomérico produce una disminución en el número promedio de convulsiones diarias experimentadas por el sujeto en un período de 28 días, en comparación con el número promedio de convulsiones diarias experimentadas por el sujeto antes de la administración del compuesto oligomérico.

9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde 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 %, 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 aproximadamente 95 %, en comparación con la cantidad de convulsiones experimentadas por el sujeto antes de la administración del compuesto oligomérico.

10. Un método para tratar a un sujeto con un trastorno relacionado con SCN2A, dicho método comprende administrar a dicho sujeto un compuesto oligomérico a una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg, en donde:

el trastorno relacionado con 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 internucleosídicos entre los nucleósidos 2 y 3, 3 y 4, 4 y 5, 5 y 6, 6 y 7, y 17 y 18 son enlaces internucleosídicos fosfodiéster, y los enlaces internucleosídicos entre los nucleósidos 1 y 2, 7 y 8, 8 y 9, 9 y 10, 10 y 11, 11 y 12, 12 y 13, 13 y 14, 14 y 15, 15 y 16, 16 y 17, 18 y 19, y 19 y 20 son enlaces internucleosídicos fosforotioato; y

cada citosina es una citosina 5-metil.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que 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 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.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el compuesto oligomérico se administra a una dosis de aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 12 mg o aproximadamente 15 mg.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto oligomérico se administra en una dosis de aproximadamente 1 mg.

14. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en donde el compuesto oligomérico se administra aproximadamente una vez por mes.

15. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-14, en donde 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.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde 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.

17. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-16, en donde la administración del compuesto oligomérico resulta en una reducción en la cantidad de convulsiones 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 %, al menos aproximadamente el 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.

18. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-14, en donde la administración del compuesto oligomérico resulta en un aumento en % de días sin convulsiones por período de 28 días experimentados por el sujeto, en comparación con % de días sin convulsiones por período de 28 días experimentados por el sujeto antes de la administración del compuesto oligomérico.

19. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15-18, en donde las convulsiones se seleccionan del grupo que consiste en convulsiones motoras focales, convulsiones tónicas, convulsiones tónico-clónicas generalizadas y convulsiones mioclónicas.

20. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde el sujeto es un ser humano.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el sujeto tiene entre 2 y 18 años.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el sujeto tiene entre 0 y 24 meses de edad.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el sujeto es un recién nacido.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el recién nacido es un recién nacido prematuro.

25. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde el trastorno relacionado con SCN2A es la encefalopatía epiléptica y del desarrollo SCN2A (SCN2A DEE).

26. El método de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el trastorno relacionado con SCN2A es la encefalopatía epiléptica (EE) de aparición temprana de la convulsión.

27. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde 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.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 27, en donde la mutación de ganancia de función es A1329D.

29. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde el compuesto oligomérico comprende un oligonucleótido modificado representado por la siguiente notación química: ${}^m\text{C}_{\text{es}}{}^m\text{C}_{\text{eo}}\text{A}_{\text{eo}}{}^m\text{C}_{\text{eo}}\text{G}_{\text{eo}}\text{A}_{\text{eo}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{A}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{ds}}{}^m\text{C}_{\text{ds}}\text{T}_{\text{eo}}\text{A}_{\text{es}}{}^m\text{C}_{\text{es}}\text{A}_{\text{e}}$ (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,

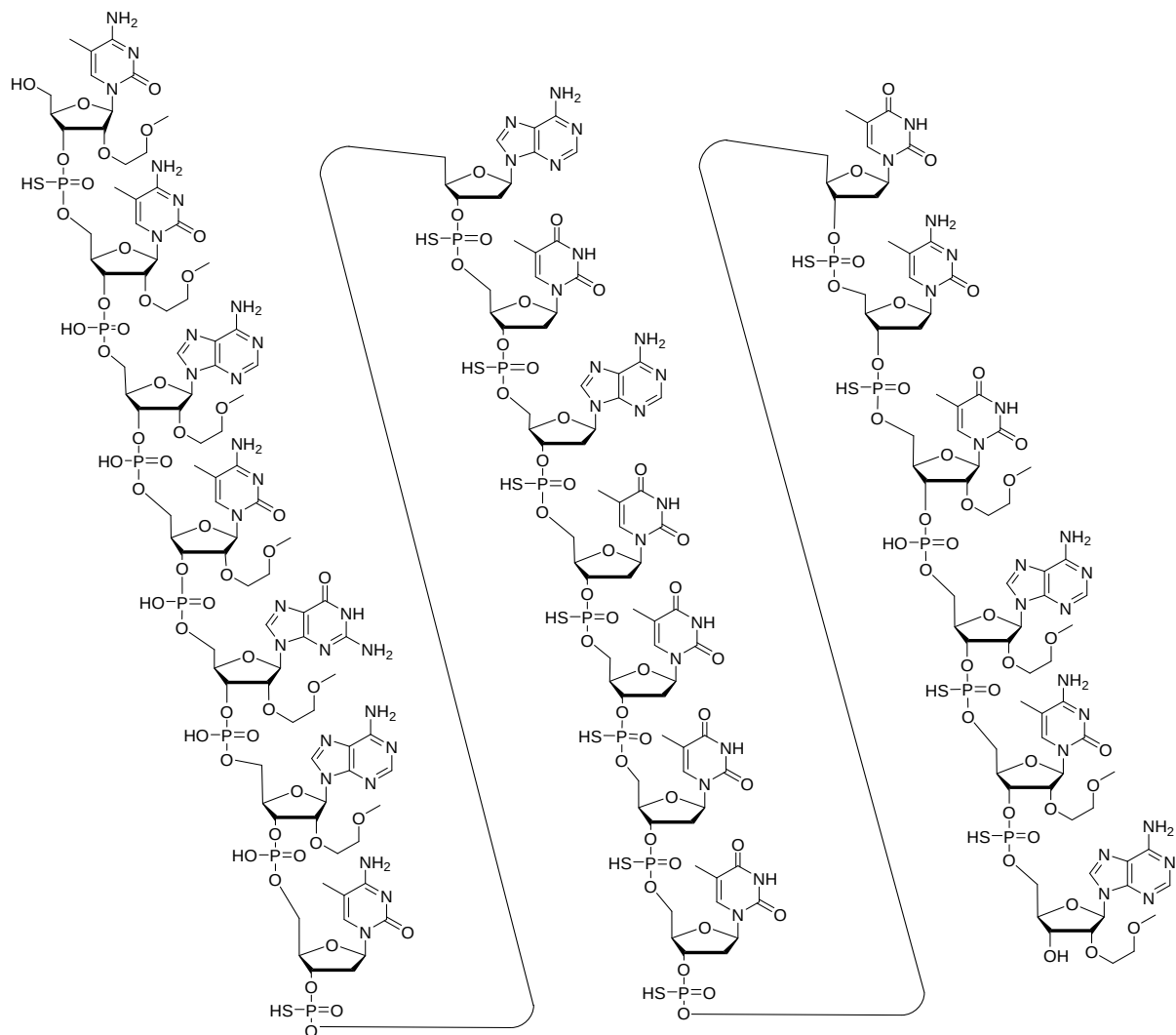
e = un grupo de azúcar de 2'-MOE,

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

s = un enlace internucleósido de fosforotioato, y

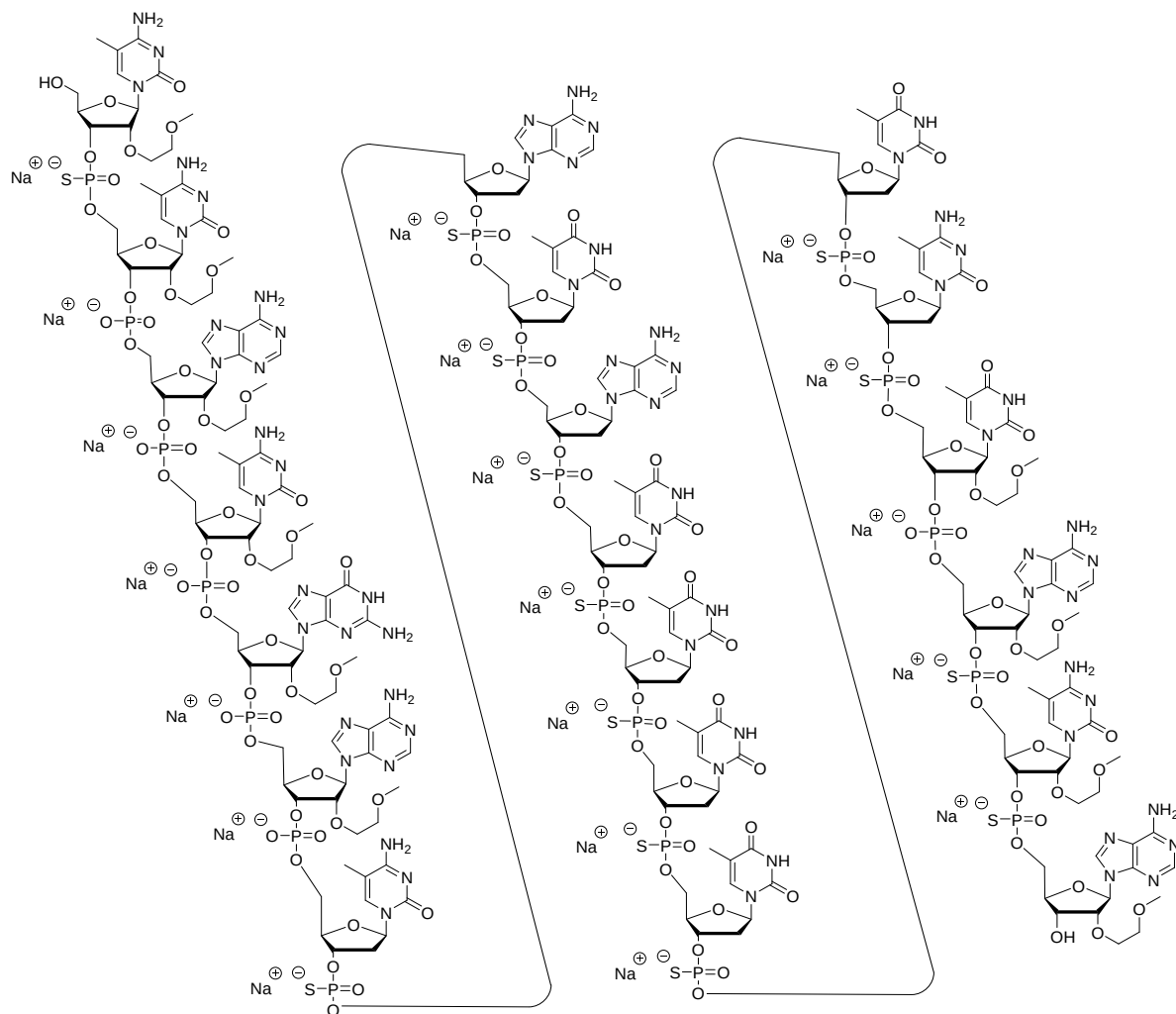
o = un enlace internucleósido fosfodiéster.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el compuesto oligomérico es un oligonucleótido modificado representado por la siguiente estructura química:



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

31. El método de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el oligonucleótido modificado es una sal de sodio o una sal de potasio.
32. El método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el oligonucleótido modificado es una sal de sodio.
33. El método de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el oligonucleótido modificado representado por la siguiente estructura química:



(SEQ ID NO: 3).

34. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde el compuesto oligomérico se administra como una parte de una composición farmacéutica que comprende el compuesto oligomérico y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

35. El método de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el diluyente farmacéuticamente aceptable es CSF artificial (aCSF) o solución salina amortiguada con fosfato (PBS).

36. El método de acuerdo con la reivindicación 35, en donde el diluyente farmacéuticamente aceptable es aCSF.

37. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-36, en donde el compuesto oligomérico se administra intratecalmente.