



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2718437 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.10.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.05.09
(86)	European Application Nr.	12729421.3
(86)	European Filing Date	2012.06.08
(87)	The European Application's Publication Date	2014.04.16
(30)	Priority	2011.06.10, EP, 11305735
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), 101, rue de Tolbiac, 75013 Paris, FR-Frankrike Centre National de la Recherche Scientifique (C.N.R.S.), 3, rue Michel-Ange, 75016 Paris, FR-Frankrike GENETHON, 1 bis, rue de l'Internationale, 91000 Evry, FR-Frankrike Université Paris Descartes, 12, rue de l'Ecole de Médecine, 75006 Paris, FR-Frankrike ENSCP - Chimie ParisTech École Nationale Supérieure de Chimie de Paris, 11, rue Pierre et Marie Curie, 75005 Paris, FR-Frankrike Assistance Publique Hôpitaux de Paris, 3, Avenue Victoria, 75004 Paris, FR-Frankrike
(72)	Inventor	ROZET, Jean-Michel, Inserm U781 Hôpital Necker Enfants Malades 149 Rue De Sevres Tour Lavoisier - 7ème Etage, F-75743 Paris Cedex 15, FR-Frankrike KICHLER, Antoine, Genethon / CNRS 1 bis, rue de l'Internationale BP 60, F-91002 Evry Cedex, FR-Frankrike PERRAULT, Isabelle, Inserm U781- Unité de Recherches Génétique et Epigénétique des Maladies Métaboliques Neurosensorielles et du développement - Université Paris Descartes-Sorbonne, Paris Cité - Institut Imagine Hôpital Necker - Enfants Malades F-75015 Paris, FR-Frankrike KAPLAN, Josseline, Inserm U781- Unité de Recherches Génétique et Epigénétique des Maladies Métaboliques Neurosensorielles et du développement - Université Paris Descartes-Sorbonne, Paris Cité - Institut Imagine Hôpital Necker - Enfants Malades F-75015 Paris, FR-Frankrike

GERARD, Xavier, Inserm U781- Unité de Recherches Génétique et Epigénétique des Maladies Métaboliques Neurosensorielles et du développement - Université Paris Descartes-Sorbonne, Paris Cité - Institut Imagine Hôpital Necker - Enfants Malades F-75015 Paris, FR-Frankrike
 SCHERMAN, Daniel, U1022 Inserm Faculté de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques 4 avenue de l'Observatoire, F-75270 Paris Cedex 06, FR-Frankrike
 MUNNICH, Arnold, Inserm U1163 - Institut des Maladies génétiques 24 boulevard du Montparnasse, 75015 Paris, FR-Frankrike

(74) Agent or Attorney TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **METHODS FOR THE TREATMENT OF LEBER CONGENITAL AMAUROSIS**

(56) References

Cited:

US-A1- 2008 044 831, GERARD X ET AL: "Antisense oligonucleotide-mediated exon skipping restores primary cilium assembly in fibroblasts harbouring the common LCA CEP290 c.2991+1655G>A mutation", INTERNET CITATION, 31 August 2011 (2011-08-31), page 1, XP002672732, Retrieved from the Internet: URL: <http://www.ichg2011.org/cgi-bin/showdetail.pl?absno=10361> [retrieved on 2012-03-30], DEN HOLLANDER ANNEKE I ET AL: "Mutations in the CEP290 (NPHP6) gene are a frequent cause of leber congenital amaurosis", AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS, vol. 79, no. 3, September 2006 (2006-09), pages 556-561, XP002660978, ISSN: 0002-9297 cited in the application, WO-A1-2009/121536, WO-A2-2004/028458, SEONGJIN SEO ET AL: "Subretinal Gene Therapy of Mice With Bardet-Biedl Syndrome Type 1", INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE, vol. 54, no. 9, 11 September 2013 (2013-09-11), page 6118, XP055309549, US ISSN: 1552-5783, DOI: 10.1167/iovs.13-11673, US-B1- 7 517 644, COLLIN ROB W ET AL: "Antisense Oligonucleotide (AON)-based Therapy For Cep290-associated LCA", INTERNET CITATION, 3 May 2011 (2011-05-03), pages 1-2, XP002672731, Retrieved from the Internet: URL: <http://www.abstractsonline.com/plan/MewAbstract.aspx?mID=2684&sKey=9456c86d-1d58-492c-ab4f-bc1dfbbebeee&cKey=71c3af2e-9c21-4900-9e44-fd5d22b87025&mKey=%7B6F224A2D-AF6A-4533-8BBB-6A8D7B26EDB3%7D> [retrieved on 2012-03-30], L. M. BAYE ET AL: "The N-terminal region of centrosomal protein 290 (CEP290) restores vision in a zebrafish model of human blindness", HUMAN MOLECULAR GENETICS, vol. 20, no. 8, 15 April 2011 (2011-04-15), pages 1467-1477, XP055009210, ISSN: 0964-6906, DOI: 10.1093/hmg/ddr025, ARTUR V. CIDECIYAN ET AL: "Centrosomal-ciliary gene CEP290/NPHP6 mutations result in blindness with unexpected sparing of photoreceptors and visual brain: implications for therapy of Leber congenital amaurosis", HUMAN MUTATION, vol. 28, no. 11, 1 November 2007 (2007-11-01), pages 1074-1083, XP055009211, ISSN: 1059-7794, DOI: 10.1002/humu.20565, Rob W Collin ET AL: "Antisense Oligonucleotide (AON)-based Therapy For Cep290-associated LCA", Annual Meeting of the Association-for-Research-in-Vision-and-Ophthalmology (ARVO) 2011, 3 May 2011 (2011-05-03), page 1, XP055281064, Ft Lauderdale Retrieved from the Internet: URL: <http://www.abstractsonline.com/plan/MewAbstract.aspx?mID=2684&sKey=9456c86d-1d58-492c-ab4f-bc1dfbbebeee&cKey=71c3af2e-9c21-4900-9e44-fd5d22b87025&mKey=%7B6F224A2D-AF6A-4533-8BBB-6A8D7B26EDB3%7D> [retrieved on 2016-06-16], WO-A2-2004/048601

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

EP2718437**Patentkrav**

5

1. *In vitro* eller ex vivo fremgangsmåte for å gjenopprette funksjonen til CEP290 i en celle som bærer mutasjonen c.2991+1655 A>G til stede i CEP290-genet hvori fremgangsmåten omfatter trinnet med å forhindre spleising av det kryptiske eksonet satt inn i det mutante c.2991+1655 A>G CEP290 mRNA-et, hvori fremgangsmåten utføres ved å anvende minst ett antisenseoligonukleotid som er komplementært med en sekvens innenfor det mutante c.2991+1655 A>G CEP290 pre-mRNA-et som er nødvendig for korrekt spleising av det målrettede kryptiske eksonet og hvori sekvensen er valgt fra gruppen som består av eksonspleiseforsterkersekvensene (ESE-sekvensene) til det kryptiske eksonet.

15

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori minst antisenseoligonukleotidet omfatter en nukleinsyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 1 og SEQ ID NO:2.

20

3. Fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori antisenseoligonukleotidet omfatter er valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:1 og SEQ ID NO:2.

25

4. Antisenseoligonukleotid i stand til å indusere eksonhopping og gjenopprette funksjonen til CEP290 i en celle som bærer mutasjonen c.2991+1655 A>G til stede i CEP290-genet, som består av en sekvens som er komplementær med en nukleinsyresekvens til CEP290-genet som er nødvendig for korrekt spleising av det kryptiske eksonet satt inn i det mutante c.2991+1655 A>G CEP290 mRNA-et, hvori nukleinsyresekvensen til CEP290-genet er valgt fra gruppen som består av ESE-sekvensene til det kryptiske eksonet.

30

5. Antisenseoligonukleotidet ifølge krav 4, som omfatter en nukleinsyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 1 og SEQ ID NO:2.

35

6. Antisenseoligonukleotidet ifølge krav 4 eller 5 som består av en nukleinsyresekvens som er valgt fra gruppen som består av sekvensene SEQ ID NO: 1 og SEQ ID NO: 2.

7. Antisenseoligonukleotidet ifølge krav 4 eller 5, hvori antisenseoligonukleotidet er fra ca. 15 til ca. 50 nukleotider i lengde.

8. Antisenseoligonukleotid som består av en sekvens komplementær med en nukleinsyresekvens til CEP290-genet som er nødvendig for korrekt spleising av det kryptiske eksonet satt inn i det mutante c.2991+1655 A>G CEP290 mRNA-et hvori nukleinsyresekvensen til CEP290-genet er valgt fra gruppen som består av ESE-sekvensene til det kryptiske eksonet for anvendelse for å gjenopprette funksjonen til CEP290 i en celle som bærer mutasjonen c.2991+1655 A>G til stede i CEP290-genet til en pasient som har mutasjonen.

9. Antisenseoligonukleotidet ifølge krav 8 for anvendelsen ifølge krav 8, hvori cellen som bærer mutasjonen c.2991+1655 A>G til stede i CEP290-genet er en retinal celle.

10. Antisenseoligonukleotid komplementær med en nukleinsyresekvens til CEP290-genet som er nødvendig for korrekt spleising av det kryptiske eksonet satt inn i det mutante c.2991+1655 A>G CEP290 mRNA-et hvori nukleinsyresekvensen til CEP290-genet er valgt fra gruppen som består av ESE-sekvensene til det kryptiske eksonet for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle en Leber medfødt amaurose hos en pasient som har mutasjonen c.2991+1655 A>G i CEP290-genet.

11. Antisenseoligonukleotidet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 10, hvori antisenseoligonukleotidet er som definert i et hvilket som helst av kravene 5 til 7.

12. Antisenseoligonukleotidet ifølge kravene 8 til 11 for anvendelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 8 til 11 ved intravitreal injeksjon av antisenseoligonukleotidet.

13. Farmasøytisk sammensetning som omfatter minst et antisenseoligonukleotid ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 7.