



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2864479 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/7088 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.12.17
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.08.15
(86)	European Application Nr.	13809694.6
(86)	European Filing Date	2013.06.25
(87)	The European Application's Publication Date	2015.04.29
(30)	Priority	2012.06.25, US, 201261664083 P 2012.12.18, US, 201261738959 P 2013.01.10, US, 201361750939 P 2013.01.23, US, 201361755617 P 2013.03.05, US, 201361772925 P
(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	Ionis Pharmaceuticals, Inc., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA Baylor College Of Medicine, Mail Stop BM210 One Baylor Plaza, Houston, Texas 77030-3411, USA
(72)	Inventor	RIGO, Frank, 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA WARD, Amanda, 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, USA BEAUDET, Arthur, L., 3731 Barbara Lane, Houston, TX 77005, USA MENG, Linyan, 7575 Cambridge Street, Houston, TX 77054, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54) Title **MODULATION OF UBE3A-ATS EXPRESSION**

(56) References
Cited: WO-A1-01/92582, ARTHUR L. BEAUDET: "Angelman syndrome: Drugs to awaken a paternal gene", NATURE, 21 December 2011 (2011-12-21), XP055266012, United Kingdom ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature10784, LINYAN MENG ET AL: "Truncation of Ube3a-ATS Unsilences Paternal Ube3a and Ameliorates Behavioral Defects in the Angelman Syndrome Mouse Model", PLOS GENETICS, vol. 9, no. 12, 26 December 2013 (2013-12-26), page e1004039, XP055266009, DOI: 10.1371/journal.pgen.1004039, WO-A2-2012/064806, L. MENG ET AL: "Ube3a-ATS is an atypical RNA polymerase II transcript that represses the paternal expression of Ube3a", HUMAN MOLECULAR GENETICS, vol. 21, no. 13, 5 April 2012 (2012-04-05) , pages 3001-3012, XP055266008, gb ISSN: 0964-6906, DOI: 10.1093/hmg/dds130,

WO-A2-2011/109398, WO-A2-2012/012467, LINYAN MENG ET AL: "Towards a therapy for Angelman syndrome by targeting a long non-coding RNA", NATURE, vol. 518, no. 7539, 1 December 2014 (2014-12-01), pages 409-412, XP055265928, United Kingdom ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature13975, HSIEN-SUNG HUANG ET AL: "Topoisomerase inhibitors unsilence the dormant allele of Ube3a in neurons", NATURE, vol. 481, no. 7380, 21 December 2011 (2011-12-21), pages 185-189, XP055266025, United Kingdom ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature10726, RUNTE, M ET AL.: 'The IC-SNURF-SNRPN Transcript Serves as a Host for Multiple Small Nucleolar RNA Species and as an Antisense RNA for UBE3A.' HUMAN MOLECULAR GENETICS vol. 10, no. 23, 2001, pages 2687 - 2700, XP055183568 & DATABASE PMID [Online] 11726556 XP055183568, PLAGGE, A.: 'Non-coding RNAs at the Gnas and Snrpn-Ube3a Imprinted Gene Loci and their Involvement in Hereditary Disorders.' FRONTIERS IN GENETICS. vol. 3, no. 264, November 2012, pages 1 - 6, XP055183571

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/>

Patentkrav

- 1.** Forbindelse omfattende et modifisert oligonukleotid som er komplementært til et første område av UBE3A-ATS, hvor nevnte første område er flankert av (a) et oppstrøms område og (b) et nedstrøms område som er komplementært til minst 3' 5 ende av et UBE3A pre-mRNA, hvor:
- i) UBE3A-ATS omfatter en nukleinsyresekvens som er minst 85% identisk med SEQ ID NO: 1, og et første område av UBE3A-ATS består av nukleobaser 997469 til 1032966 av SEQ ID NO: 1, eller
 - ii) UBE3A-ATS omfatter en nukleinsyresekvens som er minst 85% 10 identisk med SEQ ID NO: 2, og det første område av UBE3A-ATS består av nukleobaser 446213 til 513602 av SEQ ID NO: 2;
- og oligonukleotidet er i stand til å indusere ekspresjon av paternal UBE3A i en celle.
- 2.** Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen omfatter et modifisert oligonukleotid bestående av 12 til 30 bundne nukleosider hvor det modifiserte 15 oligonukleotid er minst 85% komplementært til en UBE3A-ATS nukleinsyresekvens.
- 3.** Forbindelse ifølge krav 2, hvor det modifiserte oligonukleotid er minst 90%, minst 95% eller 100% komplementært over hele sin lengde til et område av lik lengde av en UBE3A-ATS nukleinsyresekvens.
- 4.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 3, hvor det modifiserte 20 oligonukleotid er et enkeltkjedet oligonukleotid.
- 5.** Forbindelse ifølge krav 4, hvor det modifiserte oligonukleotid omfatter minst én modifisert internukleosid-binding, eventuelt hvor den modifiserte internukleosid-binding er en fosfortioat internukleosid-binding.
- 6.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4 – 5, hvor minst ett 25 nukleosid omfatter et modifisert sukker.
- 7.** Forbindelse ifølge krav 6, hvor det modifiserte sukker er et bicyklisk sukker omfattende en bro mellom 4' og 2' posisjonene av sukkeret.

- 8.** Forbindelse ifølge krav 7, hvor broforbindelsen er valgt fra 4'-CH(CH₃)-O-2', 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-CH₂-O-2', 4'(CH₂)₂-O-2', 4'-CH₂-O-N(R₁)-2' og 4'CH₂-N(R₁)-O-2'- hvor hver R₁ er, uavhengig, H, en beskyttende gruppe eller C1-C12 alkyl.
- 5 **9.** Forbindelse ifølge krav 8, hvor broen er valgt fra 4'-CH(CH₃)-O-2', 4'-CH₂-O-2' og 4'-(CH₂)₂-O-2'.
- 10.** Forbindelse ifølge krav 6, hvor det modifiserte sukker omfatter en 2'-O-metoksyetyl-gruppe.
- 10 **11.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 4 – 10, hvor minst ett nukleosid omfatter en modifisert nukleobase, eventuelt hvor den modifiserte nukleobase er et 5-metylcytosin.
- 12.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 11, hvor forbindelsen er en konjugert antisense-forbindelse.
- 15 **13.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 12 for anvendelse i terapi.
- 14.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 13 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av Angelmans syndrom.